

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 731 823**

(51) Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2014** PCT/KR2014/011356

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015** WO15080446

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2014** E 14866648 (0)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019** EP 3074384

---

(54) Título: **Derivados de amida para el agonista del GPR119**

(30) Prioridad:

**26.11.2013 KR 20130144601**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.11.2019**

(73) Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.**  
**(100.0%)**  
**8 Chungjeong-ro, Seodaemun-gu**  
**Seoul 120-756, KR**

(72) Inventor/es:

**KIM, YUNTAE;**  
**LEE, CHANGSIK;**  
**CHOI, DAEKYU;**  
**KO, MOOSUNG;**  
**HAN, YOUNGHUE;**  
**KIM, SOYOUNG;**  
**MIN, JAEKI y**  
**KIM, DOHOON**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 731 823 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de amida para el agonista del GPR119

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos innovadores que son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, incluyendo la diabetes mellitus (tipos I y II) y trastornos relacionados, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y usos terapéuticos para los compuestos.

10 **Antecedentes de la técnica**

La diabetes mellitus es un trastorno grave que afecta más y más a los humanos en el mundo. La predicción de la Federación Internacional de la Diabetes refiere que la cifra mundial total de humanos con diabetes mellitus será de 15 380.000.000 (trescientos ochenta millones) en 2025. El índice de ataque de la diabetes mellitus está aumentando junto con la tendencia creciente de obesidad en muchos países. El efecto grave de la diabetes mellitus incluye el aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares, enfermedades cardíacas, insuficiencia renal, ceguera y amputación. Los trastornos cardiovasculares son la causa principal en más de un 70 % de todas las muertes de humanos con diabetes tipo II (DMT2) [B. Pourceret y col. Expert Opin. Emerging Drugs 2006, 11:379-401].

20 La diabetes mellitus se caracteriza por la secreción de insulina y/o la alteración de la reacción de la señal de la insulina en los tejidos periféricos. Existen dos tipos de diabetes mellitus, es decir, diabetes mellitus insulinodependiente y diabetes mellitus no insulinodependiente. La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus sufre de diabetes mellitus no insulinodependiente, a la que se conoce como diabetes tipo II o DMNID. Dadas las graves consecuencias de la diabetes mellitus, controlar la diabetes mellitus resulta imperativamente necesario.

25 El tratamiento de la DMNID en general comienza con la pérdida de peso, una dieta saludable y un programa de ejercicios. Si bien estos factores son importantes, especialmente para disolver el aumento de riesgo de sufrir trastornos cardiovasculares relacionados con la diabetes mellitus, no son efectivos en general para el control de la diabetes mellitus en sí misma. Son muchos los medicamentos útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus, incluyendo la insulina, la metformina, las sulfonilureas, la acarbosa, la tiazolidinedionas, el análogo de la GLP-1 y el inhibidor de la DPP IV. Sin embargo, algunos de dichos agentes de tratamiento presentan un problema que incluye más de una desventaja de episodios hipoglucémicos, aumento de peso, problemas gastrointestinales y pérdidas de la capacidad de responder al tratamiento con el tiempo.

30 35 Si bien se aprueban muchas medicaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus a través de varios mecanismos, todavía hay muchas medicaciones bajo evaluación clínica y aún existe la necesidad de desarrollar un compuesto innovador para el tratamiento de la diabetes mellitus. Recientemente, se ha publicado el resultado de investigación que muestra la observación de que la función de las células beta del paciente con diabetes se reduce con el tiempo a pesar del éxito o fracaso del tratamiento con la dieta, sulfonilureas, metformina o insulina [R. R. Holman Metabolism 2006, 55, S2-S5].

40 45 La GPR119 es una proteína que consiste en 335 aminoácidos expresados en células beta del islote pancreático [Z.-L. Chu y col., Endocrinol. 2007, 148, 2601-2609] y el tracto gastrointestinal [Z.-L. Chu y col., Endocrinol. 2008, 149, 2038-2047]. Dicha proteína pertenece a la familia de receptores acoplada a la proteína G y algunos candidatos, incluyendo la oleiletanolamida (OEA), la N-oleoildopamina y el olvanilo son sugeridos como ligandos intrínsecos [H. A. Overton y col. Brit. J. Pharmacol. 2008, 153, S76-81].

50 55 Mucha investigación que usa la línea celular y animal sostiene que el GPR119 puede realizar cierta función en la secreción de insulina dependiente de la glucosa, y el enfoque en el receptor de GPR119 puede ser efectivo para el tratamiento de la diabetes mellitus. La activación del receptor de GPR119 mediante lisofosfatidilcolina fuerza la secreción dependiente de la glucosa en la línea celular beta del páncreas de ratones, y la secreción de insulina puede bloquearse mediante un siRNA específico para el GPR119 [T. Soga y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005, 326].

60 65 Por lo tanto, para el tratamiento de trastornos como la diabetes mellitus, se necesita el activador del receptor GPR119.

El documento WO 2013/187646 se refiere a los derivados de la piperidina y su uso como agonistas del GPR119, incluso para tratar la diabetes mellitus.

60 65 El documento WO 2010/006191 se refiere a los derivados de la piperidina y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de GPR119.

**Descripción**

65 **Problema técnico**

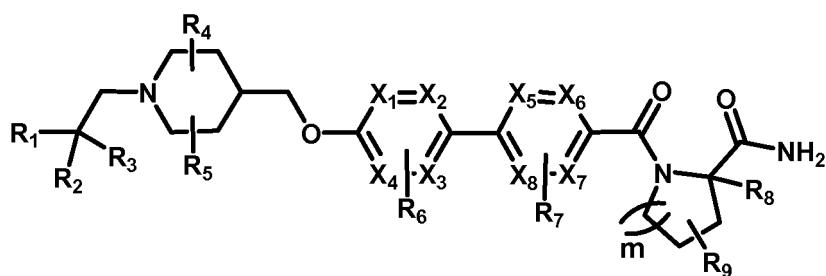
El objetivo de esta invención es proporcionar un derivado de amida innovador, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y su procedimiento de preparación.

5 El otro objetivo de esta invención es proporcionar un derivado de amida innovador capaz de controlar la actividad de GPR119 con un bajo efecto adverso, sus estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y su procedimiento de preparación.

10 **Solución técnica**

Para alcanzar los objetivos anteriores, la presente invención proporciona un derivado de amida innovador, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el derivado de amida es

15 a) un derivado de amida de la fórmula 1: [Fórmula 1]



en el que

20  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  son cada uno independientemente C o N;

$R_1$  es -F o -C<sub>1-3</sub>alquilo perfluorinado;

25 tanto  $R_2$  como  $R_3$  son seleccionados independientemente del grupo que consiste en un halógeno, -C<sub>1-5</sub>alquilo y C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, en el que el -C<sub>1-5</sub>alquilo y el C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, cada uno independientemente, pueden no ser sustituidos o sustituidos con un halógeno, -CN, -OC<sub>1-5</sub>alquilo o -C<sub>1-5</sub>alquilo,

30 o  $R_2$  y  $R_3$ , en conjunto con el átomo de carbono al que se acoplan, pueden formar un C<sub>3-6</sub>cicloalquilo (en el que el C<sub>3-6</sub>cicloalquilo puede no ser sustituido o sustituido con un halógeno, -OC<sub>1-5</sub>alquilo o -C<sub>1-5</sub>alquilo);

35  $R_4$  y  $R_5$  son cada uno independientemente H, halógeno o -C<sub>1-5</sub>alquilo;

$R_6$  y  $R_7$  son cada uno independientemente H, halógeno, -C<sub>1-5</sub>alquilo o -CN;

40  $R_8$  es metil;

$R_9$  es H, halógeno u OH ; y

45  $m$  es 1 o 2; o

40 b) seleccionado de entre el grupo que consiste en:

(2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fhioro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

45 (2S,4S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;

50 (2S,4S)-4-fluoro-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-4-hidroxi-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;

55 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;  
 (2S,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-  
 5 carboxamida;  
 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-3-yl)benzoyl)-4-  
 hidroxipirrolidina-2-carboxamida;  
 10 (2S,4S)-4-fluoro-1-(4-(5-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)metoxy)pirazine-2-yl)benzoyl)pirrolidina-2-  
 carboxamida;  
 (2S,4S)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-  
 15 carboxamida;  
 (2S,4S)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-  
 carboxamida;  
 20 (2S,3S)-1-(2-fluoro-4'-(1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)metoxy)bifenilcarbonil)-3-  
 hidroxipirrolidina-2-carboxamida;  
 (2S,3S)-1-(2'-ciano-4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)-3-fluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-  
 25 carboxamida;  
 (2S,3S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-3-yl)benzoyl)-3-  
 hidroxipirrolidina-2-carboxamida;  
 30 (S)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-3-yl)-2-fluorobenzoyl)pirrolidina-2-carboxamida;  
 (S)-1-(3-fluoro-4'-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidina-4-yl)metoxy)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;  
 35 (2S,4R)-1-(2',3-difluoro-4'-(1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidina-4-yl)metoxy)bifenilcarbonil)-4-  
 hidroxipirrolidina-2-carboxamida;  
 (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-3-yl)-2-fluorobenzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-  
 40 carboxamida;  
 (2S,3S)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)-3,3'-difluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-  
 carboxamida;  
 45 (2S,3S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)metoxy)pirazine-2-yl)benzoyl)-3-  
 hidroxipirrolidina-2-carboxamida;  
 (2S,3S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)metoxy)pirazine-2-yl)benzoyl)-3-  
 50 hidroxipirrolidina-2-carboxamida;  
 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4'-(1-((1-(trifluoromethyl)cyclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)metoxy)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-  
 carboxamida;  
 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidina-4-yl)metoxy)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-  
 55 carboxamida;  
 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)pirimidina-2-yl)-2-fluorobenzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-  
 carboxamida;  
 60 (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-methylpropyl)piperidina-4-yl)metoxy)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-  
 carboxamida;  
 65 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)benzoyl)pirrolidina-2-  
 carboxamida;

- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 5 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 10 (2S,4R)-1-(3'-ciano-4'-(1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 15 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 20 (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 25 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(3'-ciano-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 30 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 35 (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 40 (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 45 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 55 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 60 (2R,4R)-1-(4'-(1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida; y

(2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida.

5 La presente descripción proporciona un derivado de amida innovador de la fórmula 1 anterior, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables:

en el que

10 R<sub>1</sub> es -F o -C<sub>1-3</sub>alquilo perfluorinado;

15 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, cada uno independientemente, son seleccionados del grupo que consiste en un halógeno y -C<sub>1-5</sub>alquilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, en conjunto con el átomo de carbono al que se acoplan, pueden formar un C<sub>3-6</sub>cicloalquilo (en el que el

15 C<sub>3-6</sub>cicloalquilo puede no ser sustituido o sustituido con un halógeno, -OC<sub>1-5</sub>alquilo o -C<sub>1-5</sub>alquilo);

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente H;

20 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente H, halógeno o -CN;

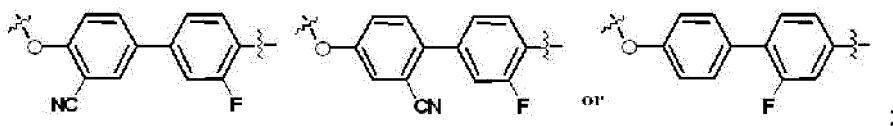
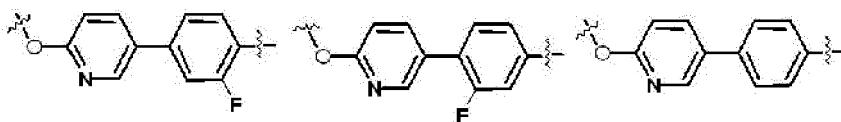
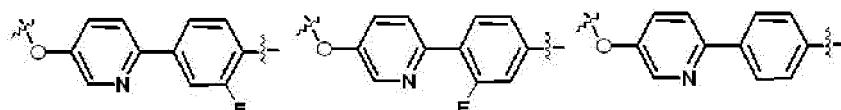
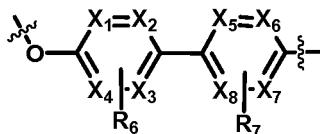
25 R<sub>8</sub> es H o -C<sub>1-5</sub>alquilo;

R<sub>9</sub> es H o OH; y

25 m es 1.

La presente descripción también proporciona un derivado de amida innovador de la fórmula 1 anterior, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables:

30 en el que



;

35 R<sub>1</sub> es -F o -C<sub>1-3</sub>alquilo perfluorinado;

40 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, cada uno independientemente, son seleccionados del grupo que consiste en un halógeno y -C<sub>1-5</sub>alquilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, en conjunto con el átomo de carbono al que se acoplan, pueden formar un C<sub>3-6</sub>cicloalquilo (en el que el

40 C<sub>3-6</sub>cicloalquilo puede no ser sustituido o sustituido con un halógeno, -OC<sub>1-5</sub>alquilo o -C<sub>1-5</sub>alquilo);

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente H;

R<sub>6</sub> es H o -C<sub>1-5</sub>alquilo;

5 R<sub>9</sub> es H o OH; y

m es 1.

10 El compuesto de la fórmula 1 puede usarse en general como una forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición ácida, por ejemplo, sales metálicas,

15 como las sales álcalis y sales metálicas de tierra alcalina, sal de amonio, sal de adición de aminas orgánicas, sal de adición de aminoácidos y sal de sulfonatos. Las sales de adición incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos, como sal de cloruro de hidrógeno, sal de ácido sulfónico y sal de ácido fosfórico; y sales de adición de ácidos orgánicos, como sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo, acetato, malato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Los ejemplos de las sales metálicas incluyen la sal metálica álcali, como la sal de litio, la sal de sodio y la sal de potasio; las sales metálicas de tierra alcalina, como la sal de magnesio, la sal de calcio, la sal de aluminio y la sal de zinc. Los ejemplos de sal de amonio incluyen sal de amonio y sal de tetrametilamonio. Los ejemplos de sales de adición de aminas orgánicas incluyen sales con morfolina y piperidina. Los ejemplos de sales de adición de aminoácidos incluyen sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Los ejemplos de sales de sulfonatos incluyen las sales de mesilato, tosilato y ácido bencenosulfónico.

20 25 Los ejemplos específicos de los compuestos preferidos de la fórmula 1 según la presente invención y descripción incluyen:

Compuesto 1148: (S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

30 Compuesto 1191: (2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

35 Compuesto 1192: (2S,4S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;

Compuesto 1198: (2S,4S)-4-fluoro-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;

40 Compuesto 1199: (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;

Compuesto 1200: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoi)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

45 Compuesto 1204: (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

Compuesto 1205: (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

50 Compuesto 1206: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)benzoi)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

55 Compuesto 1207: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoi)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

Compuesto 1208: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoi)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

60 Compuesto 1209: (2S,4S)-4-fluoro-1-(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxamida;

Compuesto 1210: (2S,4S)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;

- Compuesto 1211: (2S,4S)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 5 Compuesto 1220: (2S,3S)-1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 10 Compuesto 1229: (2S,3S)-1-(2'-ciano-4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 15 Compuesto 1235: (2S,3S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 20 Compuesto 1238: (S)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 25 Compuesto 1239: (S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 30 Compuesto 1240: (2S,4R)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 35 Compuesto 1241: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 40 Compuesto 1244: (2S,3S)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3,3'-difluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 45 Compuesto 1245: (2S,3S)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2'-fluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 50 Compuesto 1249: (2S,3S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 55 Compuesto 1253: (2S,3S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 60 Compuesto 1255: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4'-((1-((1-trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 65 Compuesto 1257: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1258: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-methylpirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1259: (S)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-methylpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-methylpirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1261: (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-methylpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1262: 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxypiperidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1263: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-2-methylpirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1264: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1265: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

- Compuesto 1266: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 5 Compuesto 1267: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 10 Compuesto 1268: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 15 Compuesto 1269: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 20 Compuesto 1271: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 25 Compuesto 1272: (2S,4R)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 30 Compuesto 1276: (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 35 Compuesto 1277: (2R,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 40 Compuesto 1278: (2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 45 Compuesto 1279: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 50 Compuesto 1280: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 55 Compuesto 1281: (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 60 Compuesto 1286: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 65 Compuesto 1287: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 70 Compuesto 1288: (2S,4R)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 75 Compuesto 1290: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 80 Compuesto 1291: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 85 Compuesto 1292: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 90 Compuesto 1294: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 95 Compuesto 1295: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 100 Compuesto 1297: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 105 Compuesto 1299: (S)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

- Compuesto 1300: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 5 Compuesto 1301: (S)-2-metil-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 10 Compuesto 1305: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 15 Compuesto 1306: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 20 Compuesto 1307: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 25 Compuesto 1308: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 30 Compuesto 1309: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 35 Compuesto 1311: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 40 Compuesto 1312: (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 45 Compuesto 1313: (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 50 Compuesto 1316: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 55 Compuesto 1317: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 60 Compuesto 1318: (S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 65 Compuesto 1319: (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1320: (S)-2-metil-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1321: (2R,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1322: (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1323: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1325: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- Compuesto 1326: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

Compuesto 1327: (2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

5 Compuesto 1328: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida; y

Compuesto 1329: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida.

10 Los ejemplos específicos de los compuestos más preferidos de la fórmula 1 según la presente invención incluyen:

Compuesto 1205: (2S,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

15 Compuesto 1207: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

Compuesto 1279: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

20 Compuesto 1280: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

25 Compuesto 1290: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

Compuesto 1291: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

30 Compuesto 1323: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida; y

Compuesto 1329: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida.

35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el derivado de amida de la reivindicación 1 del mismo, o sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus portadores farmacéuticamente aceptables.

40 Preferentemente, la composición se usa para el tratamiento de una enfermedad asociada al agonista del GPR119.

Preferentemente, dicha enfermedad asociada al agonista del GPR119 es la diabetes mellitus, y más preferentemente, la diabetes mellitus tipo II.

#### 45 **Efectos ventajosos**

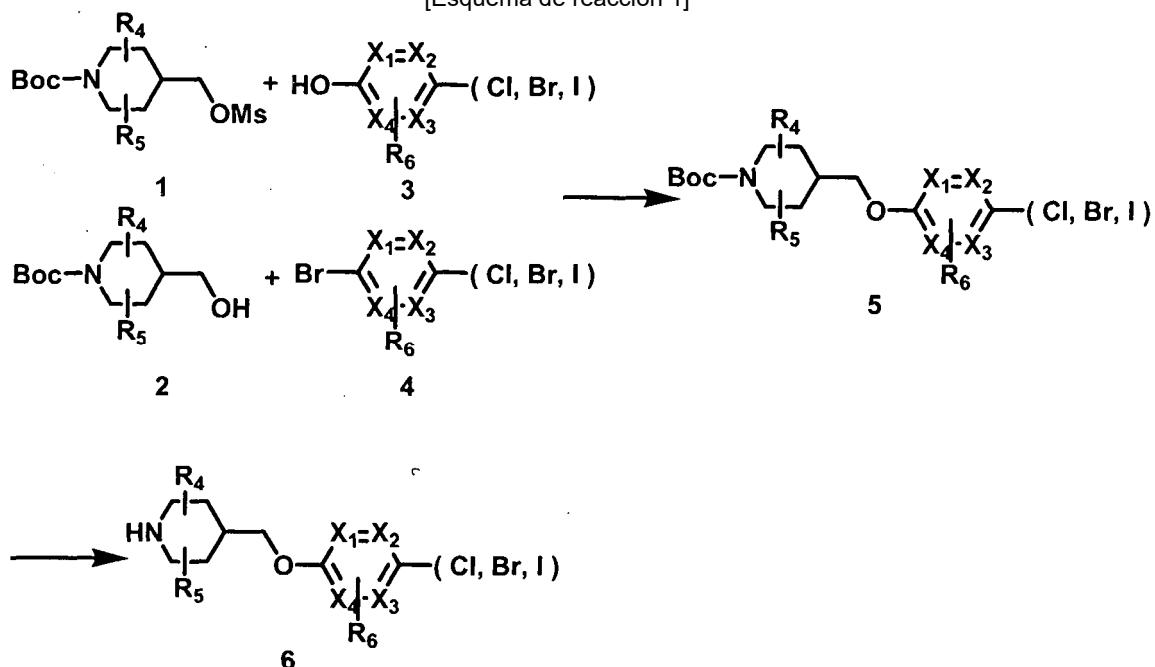
La presente descripción puede proporcionar un derivado de amida innovador, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Además, la presente invención puede proporcionar un derivado de amida innovador capaz de controlar la actividad del GPR119 con un bajo efecto adverso, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Los compuestos de la presente invención mostraron una excelente solubilidad en agua y una excelente actividad antidiabética en comparación con el MBX-2982 de Metabolex Inc. (WO2009014910) y el GSK1292263 de GSK Inc. (WO2008070692), que se encuentran en la Fase II de ensayo clínico como un activador para el receptor de GPR119, pero presentan una desventaja por su baja solubilidad en agua.

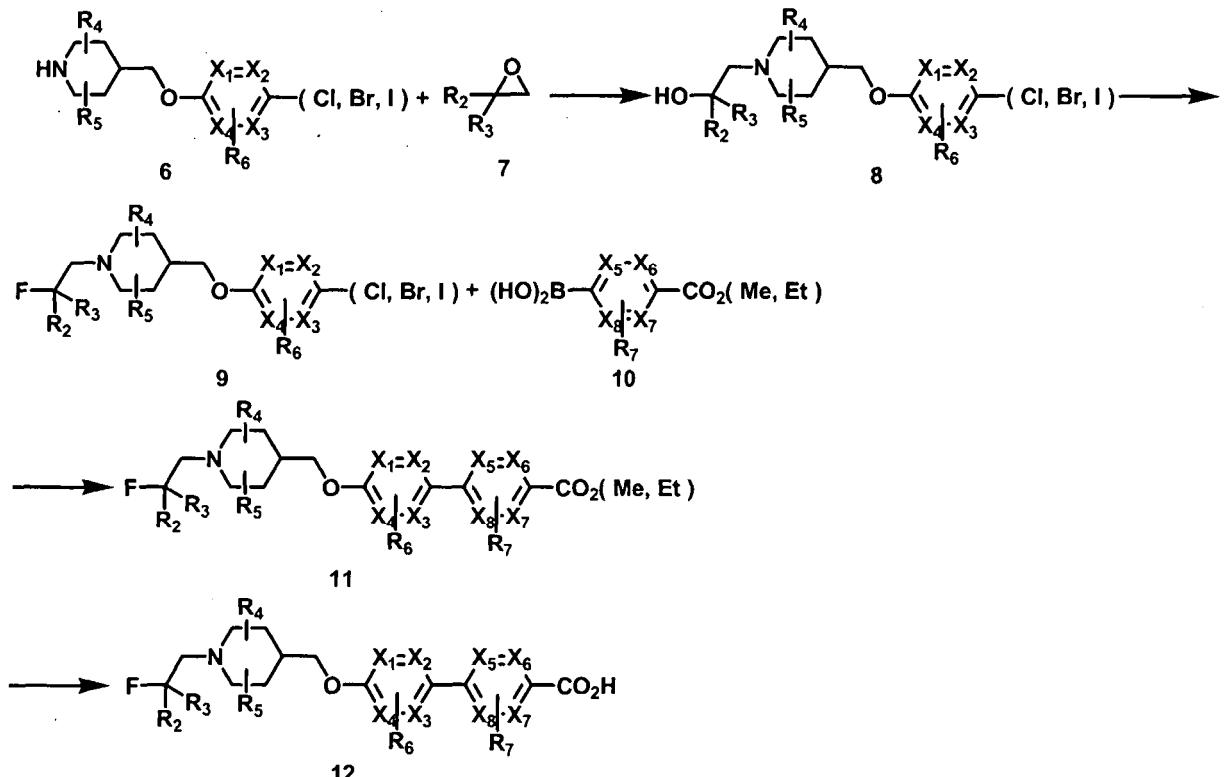
Esquemas sintéticos

[Esquema de reacción 1]



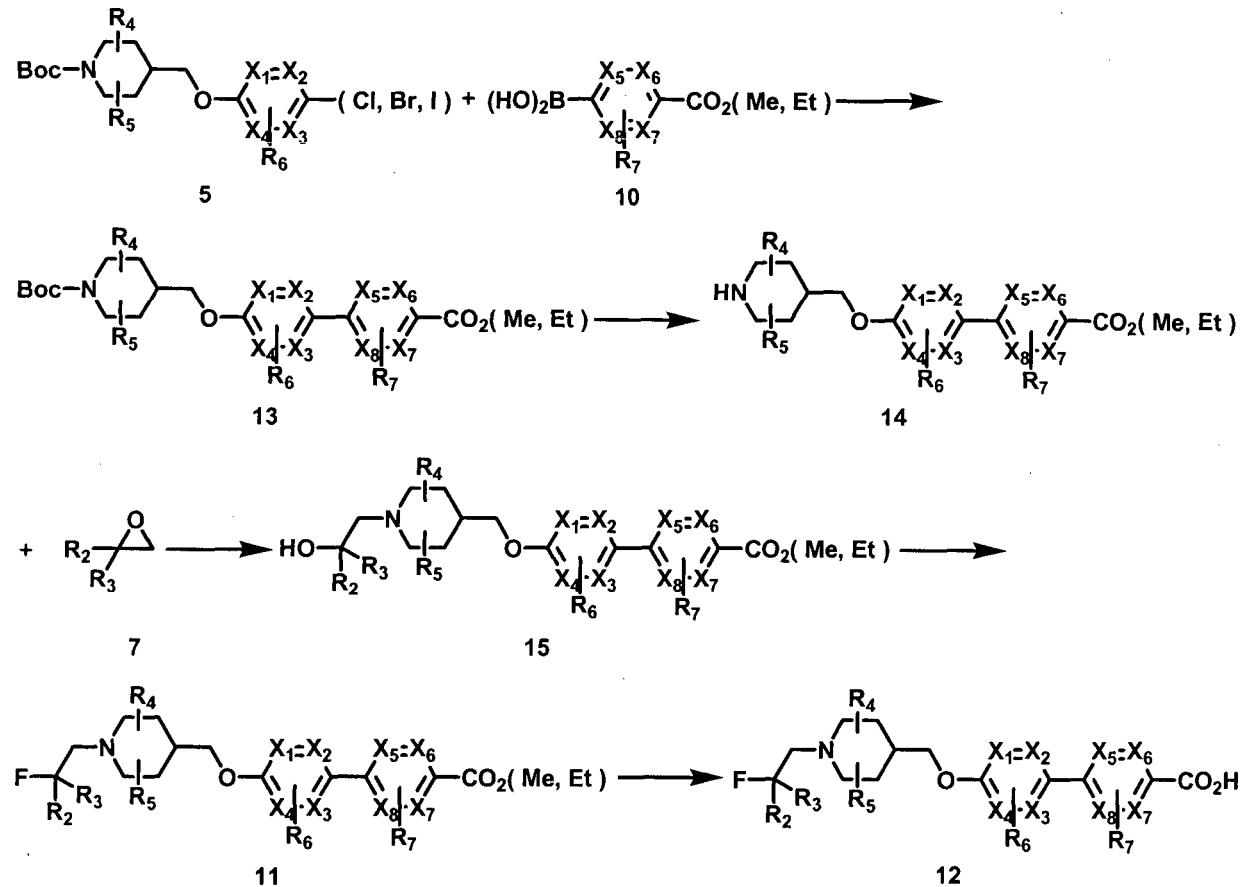
5 El compuesto (5) puede sintetizarse mediante la reacción de sustitución del compuesto (1) con el compuesto (3) o mediante la reacción de sustitución del compuesto (2) con el compuesto (4). Y después, a través del grupo de protección del compuesto (5), es posible sintetizar el compuesto (6).

[Esquema de reacción 2]



10 El compuesto (6), que puede sintetizarse en el esquema de reacción 1, se hace reaccionar con el compuesto de oxirano (7) para alcanzar el compuesto (8), del cual el grupo hidroxilo se sustituye con fluoruro para alcanzar el compuesto (9). El compuesto (9) y el compuesto de boro (10) se someten a la reacción de acoplamiento de Suzuki para alcanzar el compuesto (11), el cual se hidroliza para alcanzar el compuesto (12).

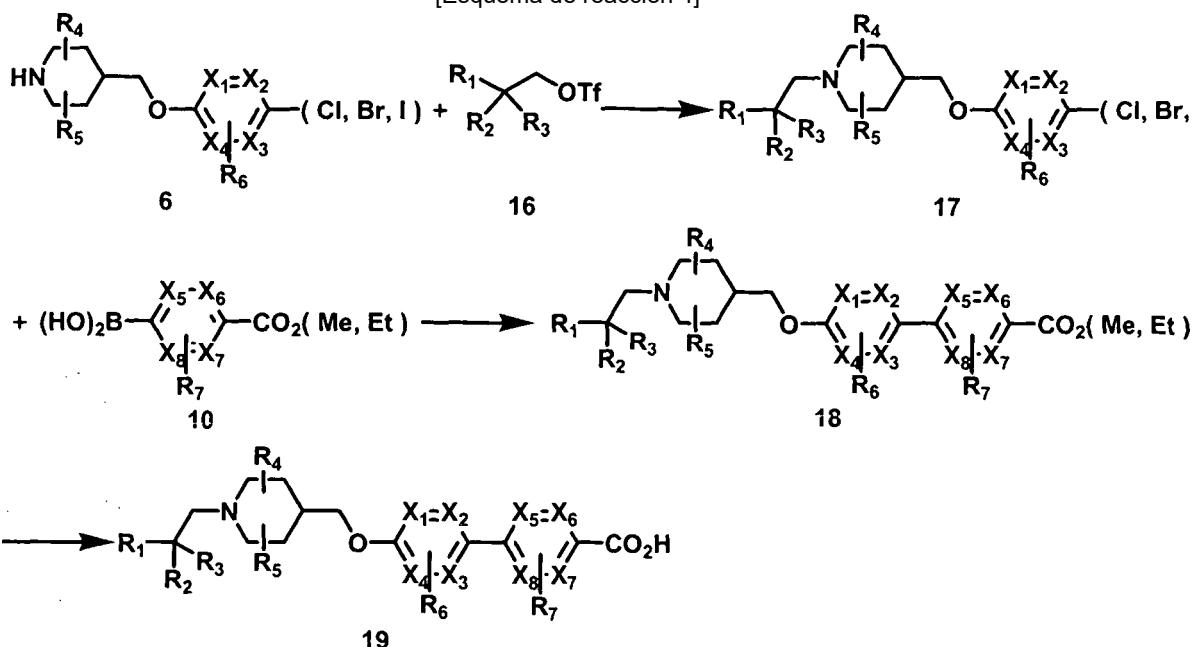
[Esquema de reacción 3]



- 5 El compuesto (5), que puede sintetizarse en el esquema de reacción 1, se somete a la reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto de boron (10) para alcanzar el compuesto (13). A través de la eliminación del grupo de protección del compuesto (13), es posible sintetizar el compuesto (14). Este último (14) se hace reaccionar con el compuesto (7) para alcanzar el compuesto (15), del cual el grupo hidroxilo se sustituye con fluoruro para alcanzar el compuesto (11). Por último, el compuesto (11) se hidroliza para alcanzar el compuesto (12).

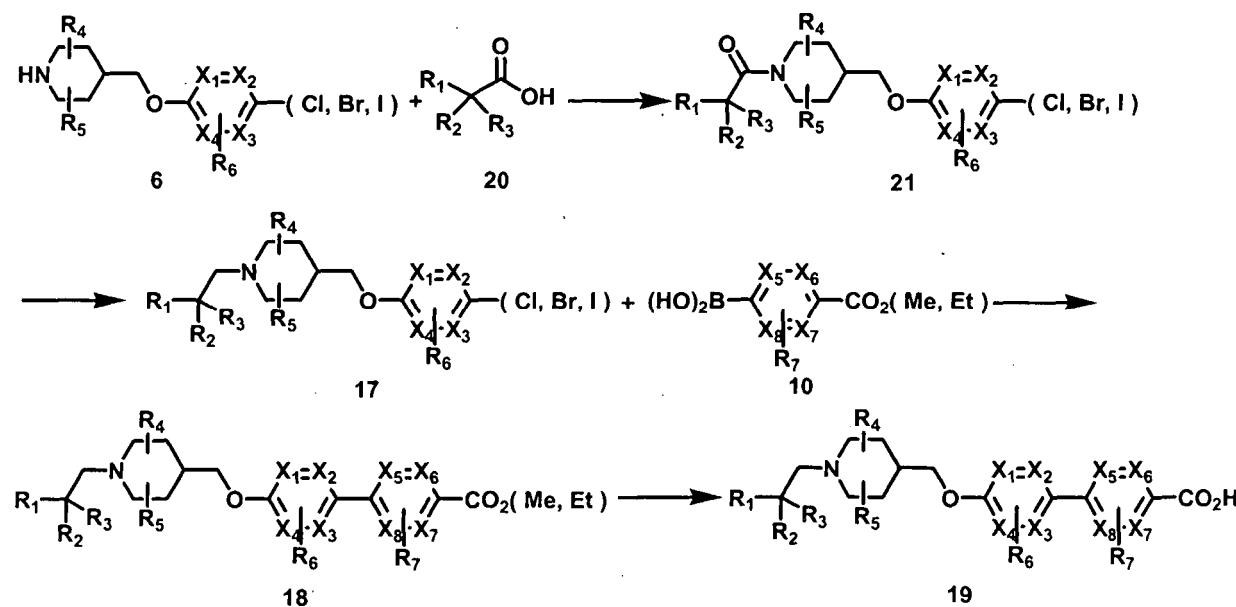
10

[Esquema de reacción 4]



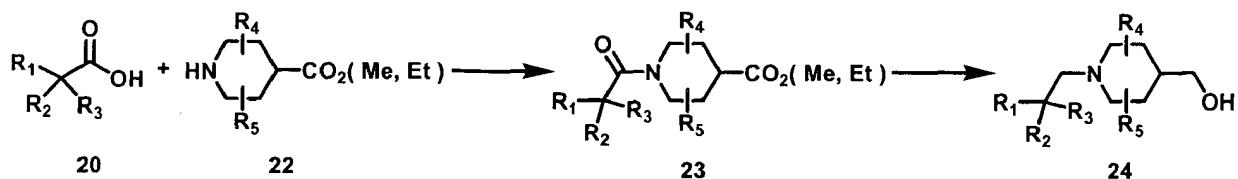
El compuesto (6) preparado en el Esquema de reacción 1 se hace reaccionar con un compuesto de placa de Petri con tres divisiones (16) para, de ese modo, alcanzar el compuesto (17). El compuesto (17) se somete a la reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto de ácido borónico (10) para alcanzar el compuesto (18), que se hidroliza para alcanzar el compuesto (19).

[Esquema de reacción 5]



El compuesto (6) preparado en el Esquema de reacción 1 se hace reaccionar con el compuesto (20) para formar una unión de amida, para de ese modo alcanzar el compuesto (21). Despues, el compuesto (21) se reduce para alcanzar el compuesto (17). El compuesto (17) se somete a la reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto de ácido borónico (10) para alcanzar el compuesto (18), que se hidroliza para alcanzar el compuesto (19).

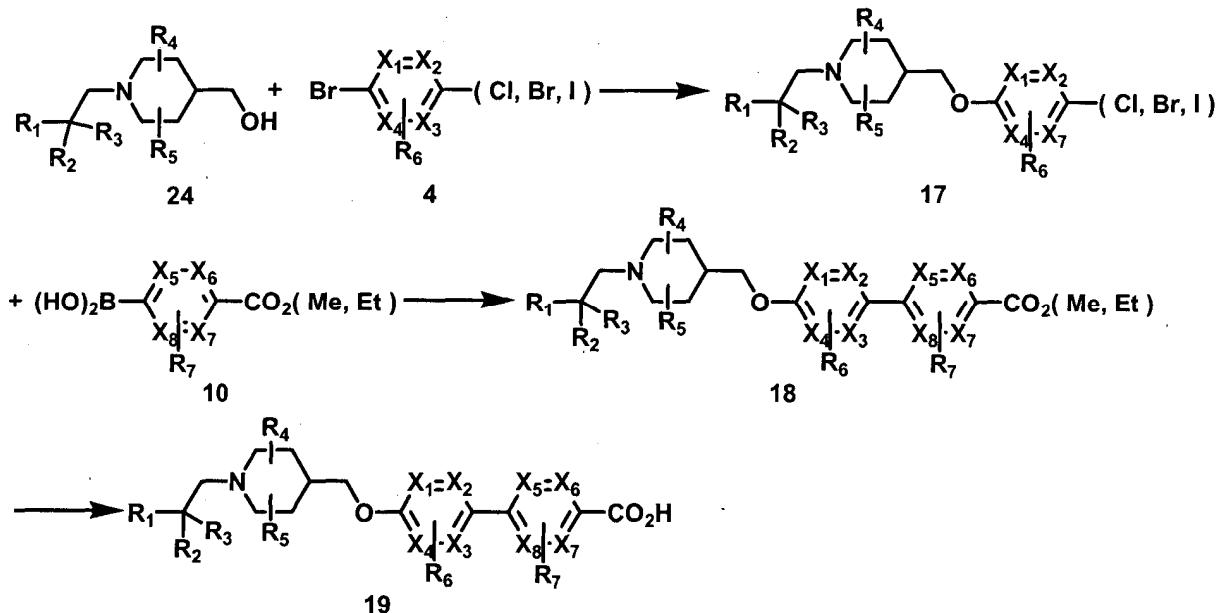
[Esquema de reacción 6]



El compuesto (20) se hace reaccionar con el compuesto (22) para formar una unión de amida y después se somete a una reducción para, de ese modo, alcanzar el compuesto (24).

5

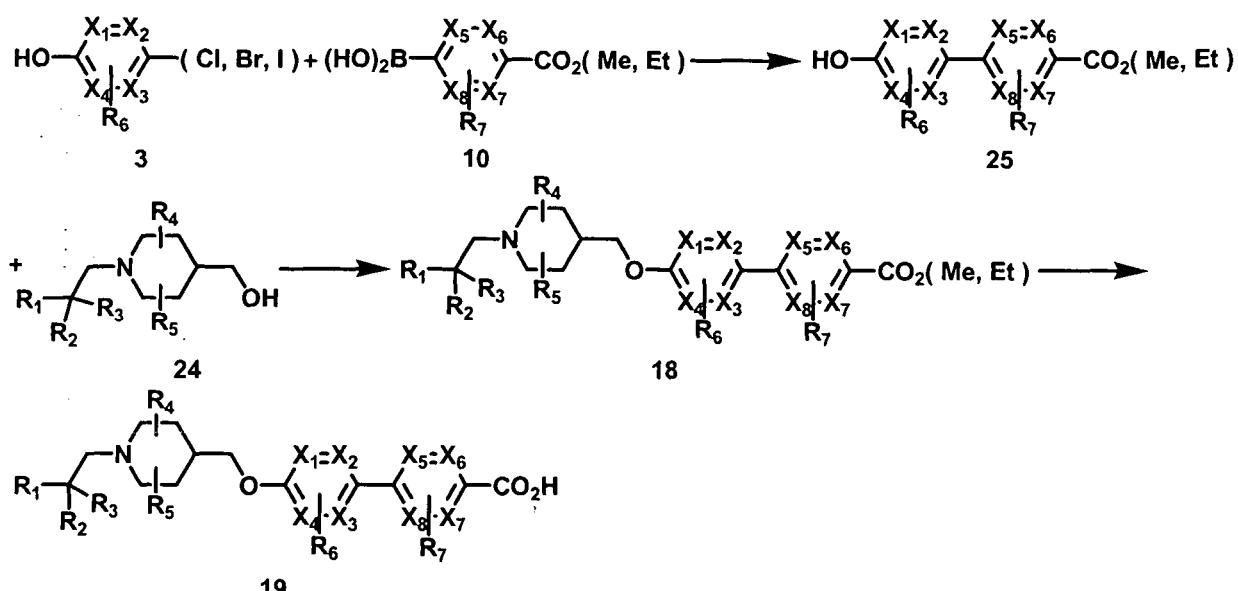
[Esquema de reacción 7]



10 El compuesto (24) preparado en el Esquema de reacción 6 se somete a una reacción de sustitución con el compuesto (4) para alcanzar el compuesto (17). El compuesto (17) se somete a la reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto de ácido borónico (10) para alcanzar el compuesto (18), que se hidroliza para alcanzar el compuesto (19).

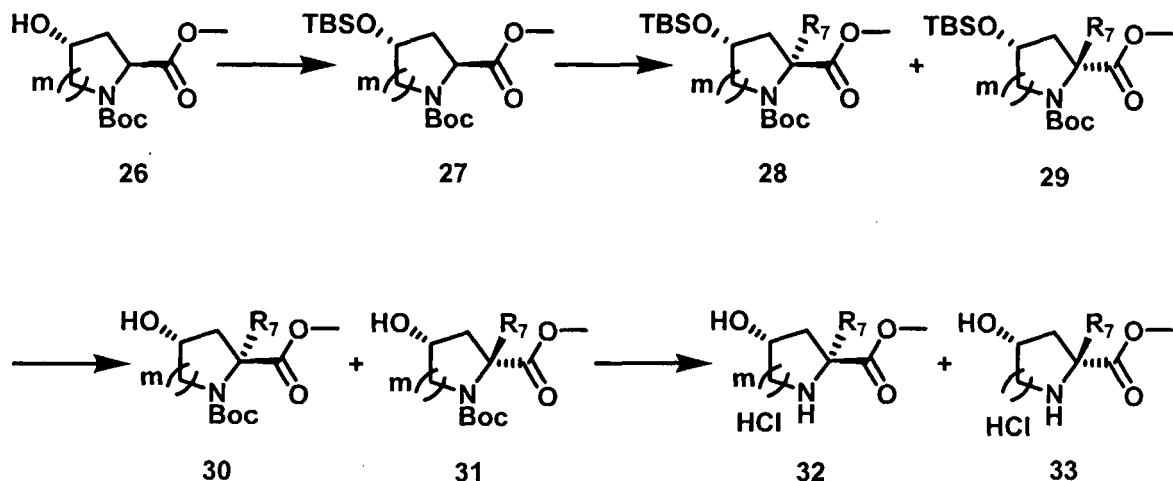
15

[Esquema de reacción 15]



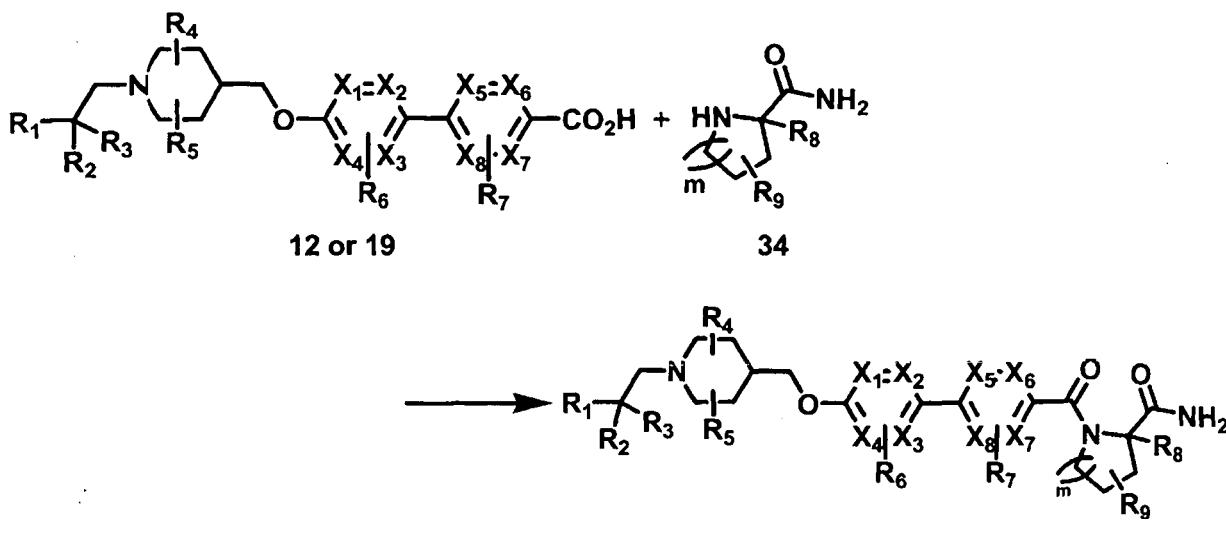
El compuesto (3) se somete a la reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto de ácido borónico (10) para alcanzar el compuesto (25). El compuesto (25) se somete a la reacción de Mizunobu con el compuesto (24) para alcanzar el compuesto (18), que se hidroliza para alcanzar el compuesto (19).

5 [Esquema de reacción 9]



10 En el grupo hidroxilo del compuesto (26), se introduce un grupo de protección para formar el compuesto (27), al cual se introduce el R7 en la condición alcalina fuerte para alcanzar los compuestos (28) y (29). Los grupos de protección del grupo hidroxilo y amina secundaria se eliminan para alcanzar los compuestos (32) y (33).

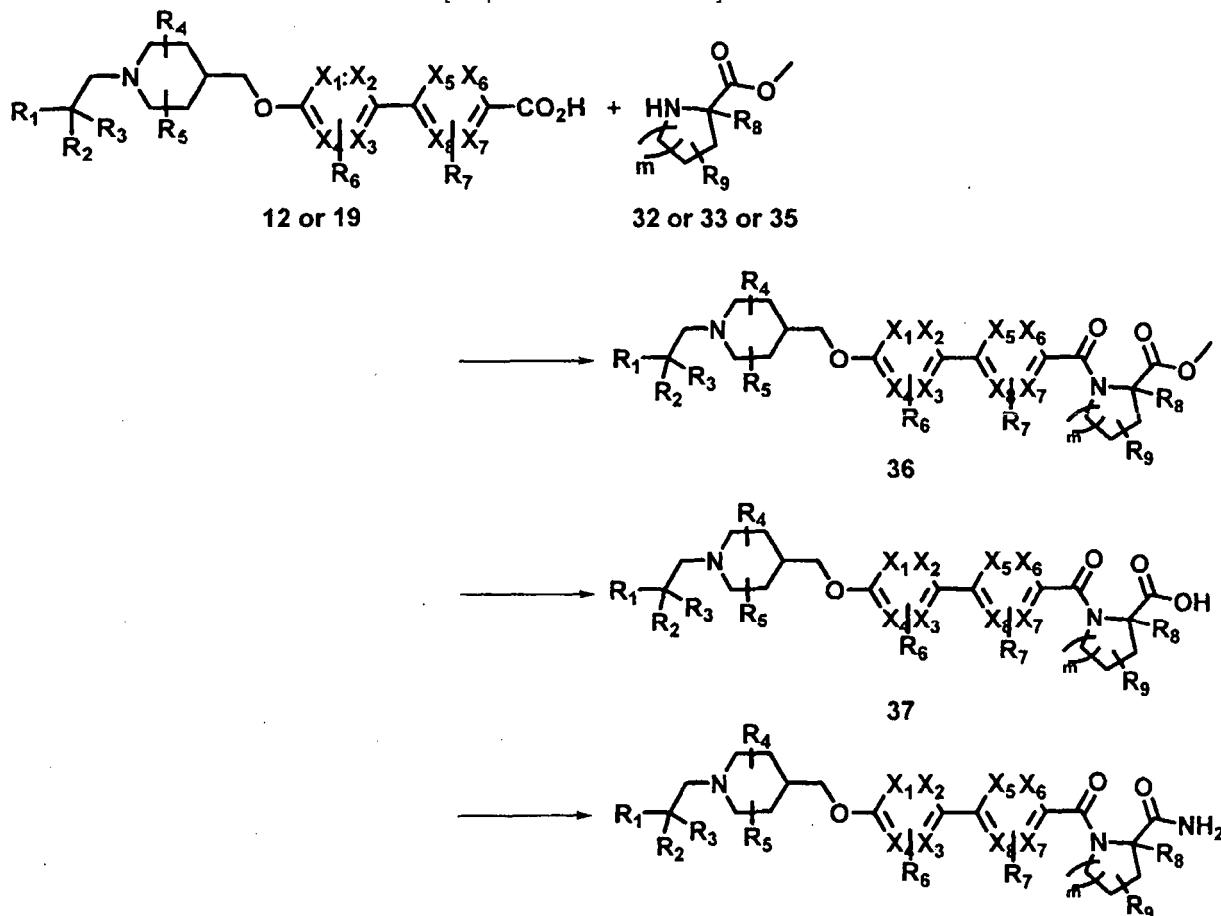
[Esquema de reacción 10]



15 El compuesto (12) preparado en el Esquema de reacción 2 o 3, o el compuesto (19), preparado en el Esquema de reacción 4, 5, 7 u 8 se hace reaccionar con el compuesto (34) para formar una unión de amida para, de ese modo, alcanzar el compuesto de la fórmula 1. A través del Esquema de reacción anterior, es posible sintetizar los compuestos 1220, 1229, 1235, 1238, 1239, 1244, 1245, 1249, 1253, 1264, 1267, 1272, 1279, 1280, 1281, 1286, 1287, 1288, 1300, 1305, 1306, 1307, 1308, 1311, 1312, 1314, 1316, 1317, 1321, 1322 y 1323.

25

### [Esquema de reacción 11]



## Fórmula 1

- 5 El compuesto (12) preparado en el Esquema de reacción 2 o 3, o el compuesto (19) preparado en el Esquema de reacción 4, 5, 7 u 8 se hace reaccionar con el compuesto (32), (33) o (35) preparado en el Esquema de reacción 9 para formar una unión de amida para de ese modo alcanzar el compuesto (36). A través de la reacción de hidrólisis del compuesto (36), se sintetiza el compuesto (37) y después se le hace formar una unión de amida para de ese modo alcanzar el compuesto de la fórmula 1. A través del Esquema de reacciones anterior, es posible sintetizar los compuestos 1148, 1191, 1192, 1198, 1199, 1200, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1240, 1241, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1261, 1262, 1263, 1265, 1266, 1268, 1269, 1271, 1276, 1277, 1278, 1290, 1291, 1292, 1294, 1295, 1297, 1299, 1301, 1309, 1313, 1315, 1318, 1319, 1320, 1325, 1326, 1327, 1328 y 1329.

## Abreviaturas

- 15 Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados durante toda la invención:

Ac = acetilo

- 20 Boc = t-butoxicarbonilo  
Bu = butilo  
25 DAST = trifluoruro de dietilaminosulfuro  
DCM = MC =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = diclorometano = cloruro de metileno  
DIAD = diisopropil azodicarboxilato  
30 DIPEA = N,N-diisopropiletilamina  
DME = dimetoxietano

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetil sulfóxido

5 dppp = 1,3-Bis(difenilfosfina)propano

EDC = 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida = EDCI

10 Et = etilo

10 EtOAc = etil acetato = EA

EtOH = etanol

15 HATU = 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinium 3-hexafluorofosfato de óxido

HOEt = 1-hidroxibenzotriazol

20 HX = Hx = hexano

20 LAH = hidruro de aluminio y litio

m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico

25 Me = metilo

MeCN = metil cianida = acetonitrilo = ACN

30 MeOH = metanol

30 MsCl = cloruro de metanosulfonilo

Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-Bis(di-tert-butilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II)

35 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II)

PPh<sub>3</sub> = trifenilfosfina

40 t- o *tert*- = estructura terciaria

40 TBAF = fluoruro tetra-n-butilamonio

TEA = trietilamina

45 TFA = ácido trifluoroacético

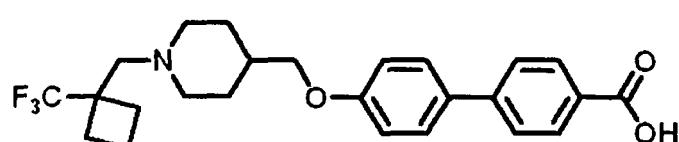
THF = tetrahidrofurano

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

50 El compuesto de la fórmula 1 puede prepararse mediante el procedimiento conocido de varias bibliografías. En adelante, el procedimiento de preparación para el compuesto de la fórmula 1 se describirá con más detalles con el esquema de reacción.

#### 55 1. Síntesis de los pasos intermedios

**Síntesis del Paso intermedio 1:** 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-ácido carboxílico



5 Etapa 1. Síntesis de tert-butil 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato: se disolvió 4-piperidinometanol (5,00 g, 43,41 mmol), (Boc)<sub>2</sub>O (10,97 mL, 47,75 mmol) y TEA (7,22 mL, 52,09 mmol) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (9,30 g, 99 %, aceite amarillo).

10 6 Etapa 2. Síntesis de tert-butil 4-((metilsulfoniloxy)metil)piperidina-1-carboxilato: se disolvió tert-butil 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (9,30 g, 43,19 mmol), MsCl (3,70 mL, 47,51 mmol) y TEA (7,18 mL, 51,83 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, etil acetato/hexano = 5 %~10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (11,80 g, 93 %) como sólido blanco.

15 7 Etapa 3. Síntesis de tert-butil 4-((4-bromofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato: se disolvió tert-butil 4-((metilsulfoniloxy)metil)piperidina-1-carboxilato (6,60 g, 22,49 mmol), 4-bromofenol (3,89 g, 22,49 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,99 g, 33,74 mmol) en acetonitrilo (50 mL) a 65 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, etil acetato/hexano = 5 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (7,88 g, 94 %) como aceite amarillo.

20 8 Etapa 4. Síntesis de 4-((4-bromofenoxy)metil)hidrocloruro de piperidina: se disolvió tert-butil 4-((4-bromofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato (7,88 g, 21,28 mmol) y HCl (solución de 4,00 M en 1,4-dioxano, 21,28 mL, 85,12 mmol) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (6,34 g, 97 %) como sólido blanco.

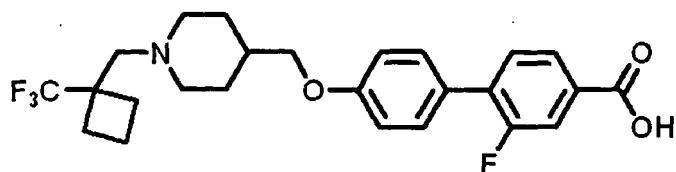
25 9 Etapa 5. Síntesis de (4-((4-bromofenoxy)metil)piperidina-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona: se disolvió 4-((4-bromofenoxy)metil)hidrocloruro de piperidina (2,00 g, 6,52 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL), y después, a la mezcla, se añadió EDC (2,50 g, 13,05 mmol), HOBT (1,76 g, 13,05 mmol), DIPEA (2,31 mL, 13,05 mmol) y 1-(trifluorometil)ácido carboxílico de ciclobutano (1,09 g, 6,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/4) para obtener un sólido blanco (2,10 g, 76 %).

30 10 Etapa 6. Síntesis de 4-((4-bromofenoxy)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina: se disolvió (4-((4-bromofenoxy)metil)piperidina-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (0,81 g, 1,93 mmol) en THF (10 mL). A la misma, se añadió una solución de un complejo de borano dimetil sulfuro 2,00 M (4,83 mL, 9,66 mmol) en THF y después se la agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/8) para obtener un sólido amarillo (0,48 g, 61 %).

35 11 Etapa 7. Síntesis de metil 4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato: a la mezcla de 4-((4-bromofenoxy)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina (0,40 g, 0,98 mmol), 4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,17 g, 0,98 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,03 g, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,64 g, 1,96 mmol), se añadió 1,4-dioxano (4 mL)/agua (1 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,35 g, 77 %) como sólido amarillo pálido.

40 12 Etapa 8. Síntesis del Paso intermedio 1: se mezcló metil 4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato (0,35 g, 0,75 mmol) y LiOH (0,15 g, 3,79 mmol) en THF (3 mL)/metanol (1 mL)/H<sub>2</sub>O (1 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (cantidad en exceso) y se procedió a la agitación a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (20 mL). Después de la agitación, el sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,31 g, 91 %) como sólido blanco.

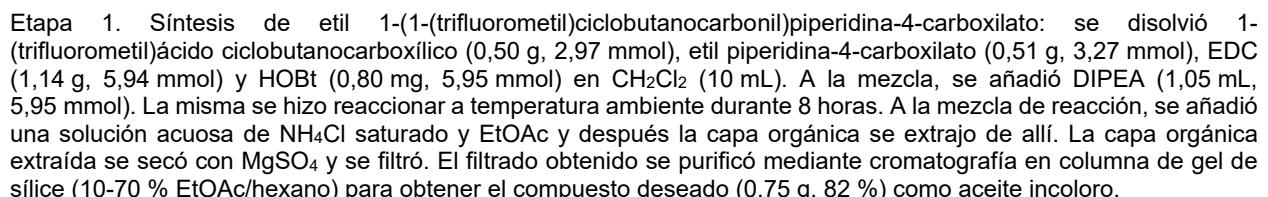
45 13 **Síntesis del Paso intermedio 2:** 2-fluoro-4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-ácido carboxílico.



Etapa 1. Síntesis de metil 2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato: a la mezcla de 4-((4-bromofenoxy)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina (Etapa 6 del Paso intermedio 1, 0,78 g, 1,92 mmol), 4-bromo-3-ácido fluorobenzoico (0,45 g, 2,30 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,07 g, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,25 g, 3,84 mmol), se añadió DME (9 mL)/H<sub>2</sub>O (3 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % a 100 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,54 g, 59 %) como sólido blanco.

Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 2: se disolvió metil 2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato (0,54 g, 1,13 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,23 g, 5,68 mmol) en THF (8 mL)/MeOH (8 mL)/H<sub>2</sub>O (4mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,50 g, 94 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 3: 4-(5-((1-((1-(Trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)pirazina-2-il)ácido benzoico**



Etapa 1. Síntesis de etil 1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)piperidina-4-carboxilato: se disolvió 1-(trifluorometil)ácido ciclobutanocarboxílico (0,50 g, 2,97 mmol), etil piperidina-4-carboxilato (0,51 g, 3,27 mmol), EDC (1,14 g, 5,94 mmol) y HOBr (0,80 mg, 5,95 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). A la mezcla, se añadió DIPEA (1,05 mL, 5,95 mmol). La misma se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 8 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado y EtOAc y después la capa orgánica se extrajo de allí. La capa orgánica extraída se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-70 % EtOAc/hexano) para obtener el compuesto deseado (0,75 g, 82 %) como aceite incoloro.

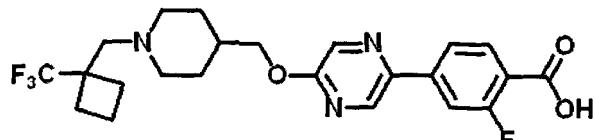
Etapa 2. Síntesis de (1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)metanol: se disolvió etil 1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)piperidina-4-carboxilato (0,76 g, 2,47 mmol) en THF anhídrico (20 mL). A 0 °C, se añadió LAH (1,00 M en THF, 12,34 mL, 12,34 mmol) lentamente a la mezcla. Esta última se hizo reaccionar a 50 °C durante 10 horas. A 0 °C se añadió MeOH a la misma lentamente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y EtOAc y después la capa orgánica se extrajo de allí. La capa orgánica extraída se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y secó de manera suficiente, para de ese modo obtener el compuesto deseado (0,58 g, 94 %) como aceite incoloro.

Etapa 3. Síntesis de 2-iodo-5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)pirazina: se disolvió (1-((1-(Trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)metanol (0,88 g, 3,50 mmol) en THF (30 mL). A 0 °C, al mismo se añadió NaH (0,13 g, 5,25 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Al mismo se añadió 2-bromo-5-iodopirazina (1,09 g, 3,85 mmol), después se agitó a 55 °C durante 10 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de salmuera saturada, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional. (1,40 g, 87 %, aceite incoloro).

Etapa 4. Síntesis de metil 4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)methoxi)pirazina-2-il)benzoato: A la mezcla de 2-iodo-5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)methoxi)pirazina (0,35 g, 0,77 mmol), 4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,15 g, 0,85 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,02 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,74 mg, 2,31 mmol), se añadió 1,4-dioxano (10 mL)/agua (5 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 45 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de salmuera saturada, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 5 % a 25 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,21 g, 59 %) como sólido blanco.

5 Etapa 5. Síntesis del Paso intermedio 3: se disolvió metil 4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoato (0,21 g, 0,45 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (38 mg, 0,91 mmol) en THF (10 mL)/agua (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1,00 M (10 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,20 g, 98 %) como sólido blanco.

10 **Síntesis del Paso intermedio 4:** 2-Fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)ácido benzoico



15 Etapa 1. Síntesis de etil 2-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoato: a la mezcla de 2-ido-5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina (Etapa 3 del Paso intermedio 3, 0,35 g, 0,77 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,18 g, 0,85 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,02 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,74 g, 2,31 mmol), se añadió 1,4-dioxano (10 mL)/agua (5 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 45 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de salmuera saturada, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 5 % a 25 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,30 g, 79 %) como sólido blanco.

20 Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 4: se disolvió etil 2-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoato (0,30 g, 0,61 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (51 mg, 1,21 mmol) en THF (10 mL)/agua (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (10 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,28 g, 99 %) como sólido blanco.

25 **Síntesis del Paso intermedio 5:** 3-Fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)ácido benzoico

30

35 Etapa 1. Se mezcló tert-butil 4-((5-bromopiridina-2-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato: tert-butil 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (Etapa 1 del Paso intermedio 1, 2,00 g, 9,29 mmol) y NaH (60 %, 0,55 g, 13,93 mmol) en DMF (100 mL) a 0 °C. A la mezcla, se añadió 2,5-dibromopiridina (2,42 g, 10,21 mmol) y se agitó a 80 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua (200 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (3,00 g, 87 %) como sólido blanco.

40 Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-2-(piperidina4-ilmetoxi)hidrocloruro de piridina: se mezcló tert-butil 4-((5-bromopiridina-2-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (3,00 g, 8,08 mmol) y HCl (solución de 4,00 M en 1,4-dioxano, 10,10 mL, 40,40 mmol) en etil acetato (200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. Y después, el sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (2,00 g, 80 %) como sólido blanco.

45 Etapa 3. Síntesis de (4-((5-bromopiridina-2-iloxi)metil)piperidina-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona: se mezcló 5-Bromo-2-(piperidina4-ilmetoxi)hidrocloruro de piridina (2,00 g, 6,50 mmol), 1-(trifluorometil)ácido carboxílico de ciclobutano (2,18 g, 13,00 mmol), HATU (4,94 g, 13,00 mmol) y DIPEA (5,67 mL, 32,50 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (2,54 g, 92 %) como aceite amarillo.

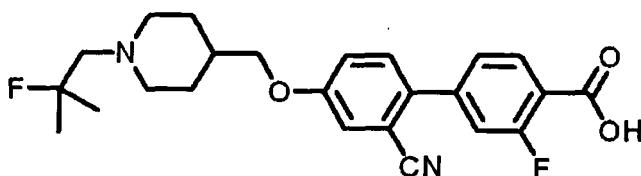
50 Etapa 4. Síntesis de 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina: se mezcló (4-((5-Bromopiridina-2-iloxi)metil)piperidina-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (2,54 g, 6,03 mmol) y sulfuro de dimetil borano (solución de 2,00 M en THF, 15,07 mL, 30,14 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó

5 a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió a 0 °C lentamente. A la misma temperatura, se añadió MeOH a la misma lentamente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,07 g, 43 %) como aceite incoloro.

10 Etapa 5. Síntesis de etil 2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato: a la mezcla de 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina (0,50 g, 1,22 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,26 g, 1,22 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,04 g, 0,06 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,80 g, 2,45 mmol), se añadió 1,4-dioxano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,43 g, 70 %) como sólido blanco.

15 Etapa 6. Síntesis del Paso intermedio 5: se disolvió etil 2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato (0,43 g, 0,87 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,18 g, 4,34 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL)/metanol (3 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 N (10 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,35 g, 86 %) como sólido blanco.

20 **Síntesis del Paso intermedio 6:** 2'-Ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-ácido carboxílico



25 Etapa 1. Síntesis de tert-butil 4-((4-bromo-3-cianofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato: se disolvió tert-butil 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (Etapa 2 del Paso intermedio 1, 2,00 g, 6,81 mmol), 2-bromo-5-hidroxibenzonitrilo (1,35 g, 6,87 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,88 g, 13,63 mmol) en DMF (50 mL) a 80 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,90 g, 70 %) como sólido blanco.

30 Etapa 2. Síntesis de 2-bromo-5-(piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de benzonitrilo: se disolvió tert-butil 4-((4-bromo-3-cianofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato (1,90 g, 4,80 mmol) y una solución de 4,00 M de HCl/1,4-dioxano (6,00 mL, 24,03 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. 35 Y después, el sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (1,52 g, 95 %) como sólido blanco.

35 Etapa 3. Síntesis de 2-bromo-5-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo: a la mezcla de 2-bromo-5-(piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de benzonitrilo (1,72 g, 5,18 mmol), 2,2-dimetil oxirano (4,61 mL, 51,86 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,58 g, 25,93 mmol), se añadió EtOH (8 mL)/H<sub>2</sub>O (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de salmuera saturada, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (1,70 g, 89 %, sólido blanco).

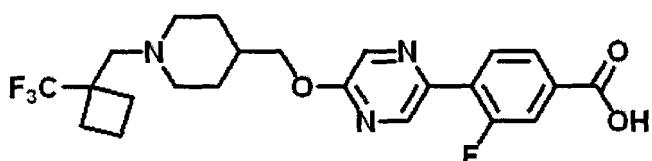
40 Etapa 4. Síntesis de 2-bromo-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo: se disolvió 2-Bromo- 5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo (1,70 g, 4,62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). A 0 °C, se añadió DAST (0,72 mL, 5,55 mmol) a la solución y después se procedió a la agitación a la misma temperatura durante 2 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,10 g, 64 %) como sólido blanco.

45 Etapa 5. Síntesis de etil 2'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4- carboxilato: Al 2-bromo-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo (0,30 g, 0,81 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido

fluorofenilborónico (0,17 g, 0,97 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,03 g, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,52 g, 1,62 mmol), se añadió DME (4 mL) / H<sub>2</sub>O (1 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; EtOAc/hexano = 0 % a 40 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,16 g, 43 %) como sólido blanco.

5 Etapa 6. Síntesis del Paso intermedio 6: se disolvió etil 2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato (0,16 g, 0,35 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,07 g, 1,75 mmol) en THF (8 mL)/MeOH (8 mL)/H<sub>2</sub>O (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (15 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,15 g, 93 %) como sólido blanco.

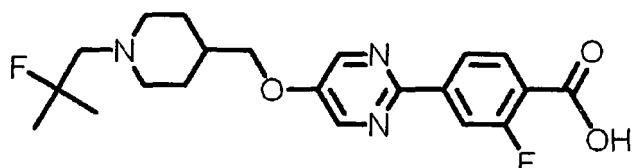
10 15 **Síntesis del Paso intermedio 23:** 3-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)ácido benzoico.



20 25 Etapa 1. Síntesis de metil 3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoato: a la mezcla de 2-iodo-5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina (Etapa 3 del Paso intermedio 3, 0,35 g, 0,77 mmol), 2-fluoro-4-(methoxycarbonyl)ácido fenilborónico (0,17 g, 0,85 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,02 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,75 g, 2,31 mmol), se añadió 1,4-dioxano (10 mL)/agua (5 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 45 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de salmuera saturada, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 5 % a 25 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,21 g, 57 %) como sólido blanco.

30 35 Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 7: se disolvió metil 3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoato (0,21 g, 0,44 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (37 mg, 0,87 mmol) en THF (10 mL)/agua (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1,00 M (10 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,20 g, 98 %) como sólido blanco.

35 **Síntesis del Paso intermedio 8:** 2-Fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)ácido benzoico



40 45 Etapa 1. Síntesis de tert-butil 4-((2-cloropirimidina-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato: se disolvió tert-Butil 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (Etapa 2 del Paso intermedio 1, 2,00 g, 6,82 mmol) en DMF (80 mL). Al mismo, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,33 g, 10,23 mmol) y después se agitó durante 5 minutos. A la mezcla, se añadió 2-Cloropirimidina-5-ol (890 mg, 6,82 mmol) y después se procedió a la agitación a 80 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 %~70 %) para obtener un sólido blanco (2,10 g, 94 %).

50 Etapa 2. Síntesis de 2-cloro-5-(piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de pirimidina: se disolvió tert-Butil 4-((2-cloropirimidina-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (2,10 g, 6,41 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). A la mezcla, se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (32,03 mL, 128,12 mmol) y después se procedió a la agitación durante 1 hora. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener, de ese modo, un sólido blanco (1,50 g, 88 %).

55 Etapa 3. Síntesis de 1-(4-((2-cloropirimidina-5-iloxi)metil)piperidina-1-il)-2-metilpropano-2-ol: se disolvió 2-Cloro- 5-(piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de pirimidina (1,50 g, 5,68 mmol), 2,2-dimetiloxirano (5,06 mL, 56,79 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

(392 mg, 2,84 mmol) en EtOH (5 mL) y H<sub>2</sub>O (5 mL). Con una radiación de microondas, la solución se calentó a 110 °C durante 15 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de salmuera saturada, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El un sólido blanco obtenido (1,70 g, 99 %) se usó sin purificación adicional.

5 Etapa 4. Síntesis de 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina: se mezcló 1-(4-((2-cloropirimidina-5-iloxi)metil)piperidina-1-il)-2-metilpropano-2-ol (1,10 g, 3,66 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C.

10 A la mezcla, se añadió DAST (0,57 mL, 4,40 mmol) y se procedió a la agitación a temperatura ambiente durante 3 h.

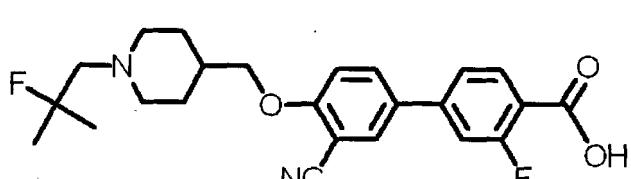
10 A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturada y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,90 g, 81 %, sólido blanco).

15 Etapa 5. Síntesis de etil 2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)benzoato: a la mezcla de 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina (0,90 g, 2,98 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,69 g, 3,28 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,19 g, 0,29 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,94 g, 5,96 mmol), se añadió dimetoxietano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl

20 saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,88 g, 68 %) como sólido blanco.

25 Etapa 6. Síntesis del Paso intermedio 8: se mezcló etil 2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)benzoato (0,88 g, 2,03 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,42 g, 10,15 mmol) en THF/MeOH (1:1) (16 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 2M (10 mL) y agua (30 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,70 g, 85 %) como sólido blanco.

30 **Síntesis del Paso intermedio 9:** 3'-Ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-ácido carboxílico



35 Etapa 1. Síntesis de tert-butil 4-((4-bromo-2-cianofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato: se disolvió tert-Butil 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (Etapa 2 del Paso intermedio 1, 0,80 g, 2,73 mmol) en ACN (80 mL). A temperatura ambiente, al mismo se añadió 5-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (0,54 g, 2,73 mmol) y después se agitó durante 5 minutos. Al mismo, se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,33 g, 4,09 mmol), después se agitó a 80 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de salmuera saturada, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 30 %~70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,65 g, 60 %) como sólido blanco.

40 Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-2-(piperidina-4-ilmetoxi)hidroxicloruro de benzonitrilo: se disolvió tert-Butil 4-((4-bromo-2-cianofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato (0,65 mg, 1,66 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). A temperatura ambiente, se añadió una solución de 4 M de HCl/1,4-dioxano (414  $\mu$ L, 1,66 mmol) a la solución y después se procedió a la agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Y después, el sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,54 g, 98 %) como sólido blanco.

45 Etapa 3. Síntesis de 5-bromo-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo: a la mezcla de 5-bromo-2-(piperidina-4-ilmetoxi)hidroxicloruro de benzonitrilo (0,54 g, 1,63 mmol), 2,2-dimetil oxirano (1,45 mL, 16,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,11 g, 0,81 mmol), se añadió EtOH (5 mL)/H<sub>2</sub>O (5 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de salmuera saturada, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido, un sólido blanco (0,44 g, 73 %) se usó sin purificación adicional.

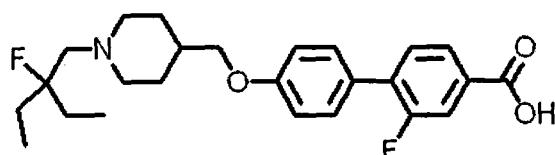
50 Etapa 4. Síntesis de 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo: se disolvió 5-bromo-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo (0,44 g, 1,20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). A 0 °C, se añadió

DAST (158,00  $\mu$ L, 1,20 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de salmuera saturada, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 30 %~70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,25 g, 57 %) como sólido blanco.

Etapa 5. Síntesis de etil 3'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4- carboxilato: Al 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo (0,25 g, 0,69 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,16 g, 0,76 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,056 g, 0,07 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,44 g, 1,38 mmol), se añadió agua (2 mL)/DME (6 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 15 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 %~70 %) para obtener un sólido blanco (0,20 g, 65 %).

Etapa 6. Síntesis del Paso intermedio 9: se disolvió etil 3'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato (0,20 g, 0,45 mmol) en THF (10 mL) y agua (5 mL). A temperatura ambiente, LiOH·H<sub>2</sub>O (0,09 g, 2,25 mmol) se añadió lentamente al mismo y después se agitó durante 1 hora. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener un sólido blanco (0,12 g, 62 %).

**Síntesis del Paso intermedio 10: 4'-(1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-ácido carboxílico**



Etapa 1. Síntesis de 2,2-dietiloxirano: se disolvió 3-metilenopentano (24,63 mL, 201,99 mmol) y mCPBA (55,75 g, 323,19 mmol) en DCM (300 mL) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (20,00 g, 97 %, aceite incoloro).

Etapa 2. Síntesis de 3-((4-((4-bromofenoxy)metil)piperidina-1-il)metil)pentano-3-ol: Al 4-((4-bromofenoxy)metil)hidrocloruro de piperidina (Etapa 4 del Paso intermedio 1, 2,50 g, 8,15 mmol), al 2,2-dietiloxirano (Etapa 1 del Paso intermedio 10, 4,08 g, 40,76 mmol) y al K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,05 g, 16,30 mmol), se les añadió etanol (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 15 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (2,98 g, 98 %, sólido rojo).

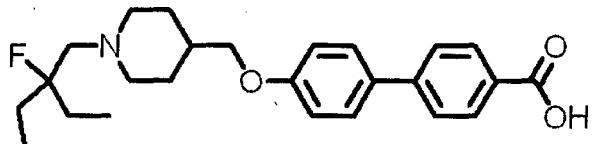
Etapa 3. Síntesis de 4-((4-bromofenoxy)metil)-1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina: se mezcló 3-((4-((4-Bromofenoxy)metil)piperidina-1-il)metil)pentano-3-ol (2,98 g, 8,04 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C. A la mezcla, se añadió DAST (1,26 mL, 9,65 mmol) y la misma se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción, se añadió una mezcla acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (2,70 g, 90 %, sólido rojo).

Etapa 4. Síntesis de metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxilato: a la mezcla de 4-((4-bromofenoxy)metil)-1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina (0,90 g, 2,41 mmol), 2-fluoro-4-(etoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,57 g, 2,90 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,07 g, 0,12 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,57 g, 4,83 mmol), se añadió dimetoxietano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,31 g, 29 %) como sólido blanco.

Etapa 5. Síntesis del Paso intermedio 10: se mezcló metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxilato (0,31 g, 0,70 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,14 g, 3,53 mmol) en THF/metanol (1:1) (16 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (15 mL). El sólido

5 precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,20 g, 65 %) como sólido blanco.

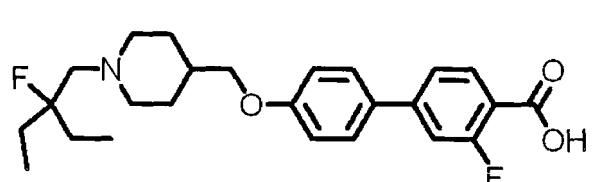
10 **Síntesis del Paso intermedio 11: 4'-(1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-ácido carboxílico**



20 Etapa 1. Síntesis de metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato: Al 4-((4-bromofenoxi)methyl)-1-(2-metil-2-fluorobutyl)piperidina (Etapa 3 del Paso intermedio 10, 0,90 g, 2,41 mmol), 4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,522 g, 2,901 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,07 g, 0,12 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,57 g, 4,83 mmol), se añadió dimetoxietano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante chromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,21 g, 20 %) como sólido blanco.

25 Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 11: se mezcló metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato (0,21 g, 0,50 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,10 g, 2,51 mmol) en THF/metanol (1:1) (16 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (15 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,20 g, 96 %) como sólido blanco.

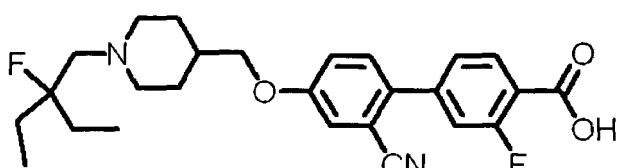
30 **Síntesis del Paso intermedio 12: 4'-(1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3'-fluorobifenil-4-ácido carboxílico**



40 Etapa 1. Síntesis de metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato: a la mezcla de 4-((4-bromofenoxi)methyl)-1-(2-metil-2-fluorobutyl)piperidina (Etapa 3 del Paso intermedio 10, 0,90 g, 2,41 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,56 g, 2,65 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,08 g, 0,12 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,57 g, 4,83 mmol), se añadió dimetoxietano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante chromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,35 g, 31 %) como sólido blanco.

45 Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 12: se mezcló metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato (0,35 g, 0,76 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,16 g, 3,80 mmol) en THF/metanol (1:1) (16 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (15 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,26 g, 79 %) como sólido blanco.

50 **Síntesis del Paso intermedio 13: 2'-Ciano-4'((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-ácido carboxílico**



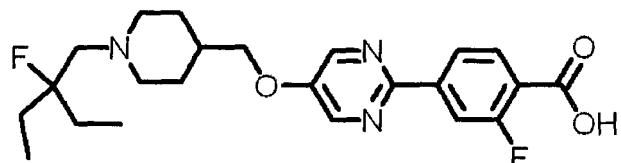
5 Etapa 1. Síntesis de 2-bromo-5-((1-(2-ethyl-2-hidroxibutil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo: a la mezcla de 2-bromo- 5- (piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de benzonitrilo (Etapa 2 del Paso intermedio 6, 2,00 g, 6,03 mmol), 2,2-dietiloxirano (3,02 g, 30,15 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,25 g, 9,04 mmol), se añadió etanol (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $MgSO_4$  anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (2,20 g, 92 %, sólido amarillo).

10 10 Etapa 2. Síntesis de 2-bromo-5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo: se mezcló 2-Bromo- ((5-((1-2-ethyl-2-hidroxibutil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrila (2,20 g, 6,63 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C. A la mezcla, se añadió DAST (1,043 mL, 7,960 mmol) y la misma se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción, se añadió una mezcla acuosa de  $NaHCO_3$  saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de  $NaHCO_3$  saturado, se secó con  $MgSO_4$  anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,79 g, 30 %) como aceite incoloro.

15 15 Etapa 3. Síntesis de etil 2'-ciano-4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato: a la mezcla de 2-bromo-5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo (0,79 g, 1,98 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,50 g, 2,38 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,07 g, 0,09 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (1,29 g, 3,97 mmol), se añadió 1,4-dioxano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $MgSO_4$  anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,73 g, 75 %) como sólido blanco.

20 20 Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 13: se mezcló etil 2'-ciano-4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato (0,75 g, 1,56 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,32 g, 7,82 mmol) en THF/metanol (1:1) (16 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1M (10 mL) y agua (50 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,71 g, 99 %) como sólido blanco.

25 25 **Síntesis del Paso intermedio 14:** 4-(5-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)-2-ácido fluorobenzoico



30 30 Etapa 1. Síntesis de 3-((4-((2-cloropirimidina-5-iloxi)methyl)piperidina-1-il)metoxi)pentano-3-ol: se mezcló 2-cloro- 5- (piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de pirimidina (Etapa 2 del Paso intermedio 8, 2,00 g, 7,57 mmol), 2,2-dietiloxirano (3,79 g, 37,85 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,09 g, 15,14 mmol) con etanol (12 mL)/agua (3 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (2,40 g, 96 %, sólido amarillo).

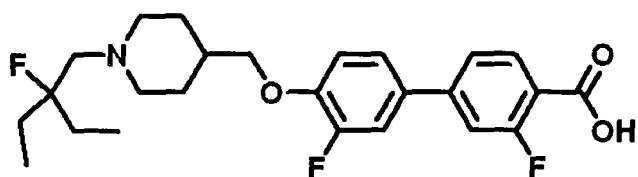
35 35 Etapa 2. Síntesis de 2-cloro-5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina: se disolvió 3-((4-((2-cloropirimidina-5-iloxi)methyl)piperidina-1-il)metoxi)pentano-3-ol (2,40 g, 7,32 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C. A la solución, se añadió DAST (1,15 mL, 8,78 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Y después, a la mezcla de reacción, se añadió bicarbonato de sodio a 0 °C, seguido de una agitación durante 20 minutos para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de  $NaHCO_3$  saturado, se secó con  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (1,71 g, 70 %, aceite amarillo).

40 40 Etapa 3. Síntesis de etil 4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)-2-fluorobenzoato: se mezcló 2-Cloro-5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina (1,71 g, 5,18 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3- ácido fluorofenilborónico (1,64 g, 7,77 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,42 g, 0,51 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (3,37 g, 10,36 mmol) con 1,4-dioxano (12 mL)/agua (3 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de

reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,29 g, 57 %) como sólido blanco.

Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 14: se disolvió etil 4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)-2-fluorobenzoato (1,29 g, 2,97 mmol) y LiOH (0,35 g, 14,87 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (10 mL) y agua (60 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (1,24 g, 96 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 15:** 4'-(1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3,3'-difluorobifenil-4-ácido carboxílico



Etapa 1. Síntesis de tert-butil 4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato: se mezcló tert-butil 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (Etapa 2 del Paso intermedio 1, 3,00 g, 10,22 mmol), 4-bromo-3-fluorofenol (2,14 g, 11,24 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,33 g, 13,29 mmol) en acetonitrilo (14 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó con reflujo durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado, el cual se usó sin purificación adicional (3,97 g, 100 %, aceite incoloro).

Etapa 2. Síntesis de 4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)hidrocloruro de piperidina: se disolvió tert-Butil 4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato (3,95 g, 10,17 mmol) en diclorometano (12 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió HCl (solución en 1,4 - dioxano 4,00 M, 2,79 mL, 11,19 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (3,20 g, 96 %) como sólido blanco.

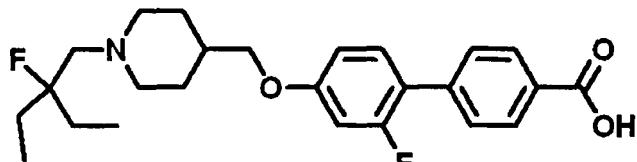
Etapa 3. Síntesis de 3-((4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-il)metil)pentano-3-ol: se mezcló 4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)hidrocloruro de piperidina (2,00 g, 6,16 mmol), 2,2-dietiloxirano (3,08 g, 30,80 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,70 g, 12,32 mmol) con etanol (6 mL)/agua (3 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (2,20 g, 92 %, sólido blanco).

Etapa 4. Síntesis de 4-((4-bromo-2-fluorofenoxy)metil)-1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina: se disolvió 3-((4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-il)metil)pentano-3-ol (2,20 g, 5,66 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C. A la solución, se añadió DAST (1,18 g, 7,36 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 10 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,10 g, 49 %) como aceite incoloro.

Etapa 5. Síntesis de metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3,3'-difluorobifenil-4-carboxilato: se mezcló 4-((4-bromo-2-fluorofenoxy)metil)-1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina (0,54 g, 1,38 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,35 g, 1,66 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,05 g, 0,06 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,22 g, 2,07 mmol) con 1,2-dimetoxietano (6 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 15 % a 25 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,39 g, 59 %) como sólido blanco.

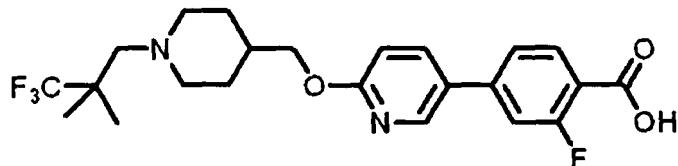
5 Etapa 6. Síntesis del Paso intermedio 15: se disolvió metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3,3'-difluorobifenil-4-carboxilato (0,39 g, 0,84 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,07 g, 1,68 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL)/metanol (3 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió un poco de HCl y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,36 g, 96 %) como sólido blanco.

10 **Síntesis del Paso intermedio 16: 4'-(1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2'-fluorobifenil-4-ácido carboxílico**



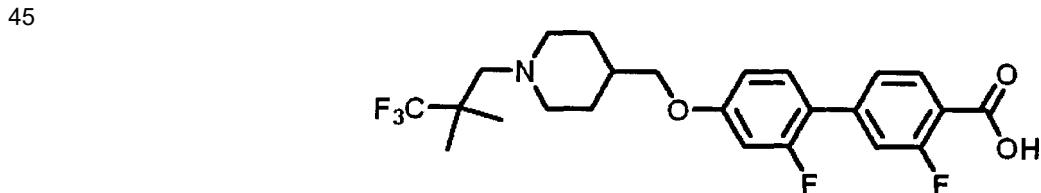
- 15 Etapa 1. Síntesis de tert-butil 4-((4-bromo-2-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato: se mezcló tert-butil 4-((metilsulfoniloxy)metil)piperidina-1-carboxilato (Etapa 2 del Paso intermedio 1, 3,00 g, 10,22 mmol), 4-bromo-2-fluorofenol (2,14 g, 11,24 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,33 g, 13,29 mmol) en acetonitrilo (14 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó con reflujo durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado, el cual se usó sin purificación adicional (3,95 g, 99 %, aceite incoloro).
- 20 Etapa 2. Síntesis de 4-((4-bromo-2-fluorofenoxy)metil)hidrocloruro de piperidina: se disolvió tert-Butil 4-((4-bromo-2-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-carboxilato (3,90 g, 10,04 mmol) en diclorometano (12 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió HCl (solución de 4,00 M en 1,4-dioxano, 2,76 mL, 11,04 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (3,20 g, 98 %) como sólido blanco.
- 25 Etapa 3. Síntesis de 3-((4-((4-bromo-2-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-il)metil)pentano-3-ol: se mezcló 4-((4-Bromo-2-fluorofenoxy)metil)hidrocloruro de piperidina (2,00 g, 6,16 mmol), 2,2-dietiloxirano (3,08 g, 30,80 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,70 g, 12,32 mmol) con etanol (6 mL)/agua (3 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado, el cual se usó sin purificación adicional (2,15 g, 89 %, sólido blanco).
- 30 Etapa 4. Síntesis de 4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)-1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina: se disolvió 3-((4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-il)metil)pentano-3-ol (2,15 g, 5,53 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C. A la solución, se añadió DAST (1,16 g, 7,19 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,95 g, 44 %) como aceite incoloro.
- 35 Etapa 5. Síntesis de metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2'-fluorobifenil-4-carboxilato: se mezcló 4-((4-Bromo-3-fluorofenoxy)metil)-1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina (0,38 g, 0,97 mmol), 4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,21 g, 1,16 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,04 g, 0,04 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,15 g, 1,46 mmol) con 1,2-dimetoxietano (6 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 15 % a 25 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,28 g, 64 %) como sólido blanco.
- 40 Etapa 6. Síntesis del Paso intermedio 16: se disolvió metil 4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2'-fluorobifenil-4-carboxilato (0,28 g, 0,62 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,05 g, 1,25 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL)/metanol (3 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió un poco de HCl y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,26 g, 95 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 17:** 2-Fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)ácido benzoico.



- 5 Etapa 1. Síntesis de 1-(4-((5-bromopiridina-2-iloxi)metil)piperidina-1-il)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropano-1- uno: se mezcló 5-bromo-2-(piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro piridina (Etapa 2 del Paso intermedio 5, 1,50 g, 4,87 mmol), HATU (3,70 g, 9,75 mmol) y DIPEA (1,72 mL, 9,75 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió 3,3,3-trifluoro-2,2-ácido dimetilpropanoico (1,52 g, 9,75 mmol) y la misma se agitó a 80 °C durante 48 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y después la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; hexano/etil acetato = 5 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,30 g, 15 %) como sólido amarillo.
- 10 15 Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-2-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina: se mezcló 1-(4-((5-Bromopiridina-2-iloxi)metil)piperidina-1-il)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropano-1-uno (1,02 g, 2,49 mmol) en tetrahidrofuran (40 mL) a 0 °C. A la mezcla, se añadió BH<sub>3</sub>(SMe<sub>2</sub>) (solución de 2,0 M en THF, 6,23 mL, 12,46 mmol) y se agitó a 50 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; hexano/etil acetato = 5 % a 35 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,44 g, 44 %) como sólido blanco.
- 20 25 Etapa 3. Síntesis de etil 2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato: a la mezcla de 5-bromo-2-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina (0,44 g, 1,11 mmol), 4- (etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,28 g, 1,33 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,09 g, 0,11 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,72 g, 2,22 mmol), se añadió dimetoxietano (12 mL)/agua (3 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; hexano/etil acetato = 5 % a 40 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,38 g, 70 %) como sólido blanco.
- 30 35 Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 17: se mezcló etil 2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato (0,38 g, 0,78 mmol) en tetrahidrofuran (6 mL)/MeOH (6 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,16 g, 3,93 mmol) y se procedió a la agitación a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (2 mL) y una solución acuosa de HCl 2 M (1 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,33 g, 92 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 18:** 2',3-Difluoro-4'-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-ácido carboxílico



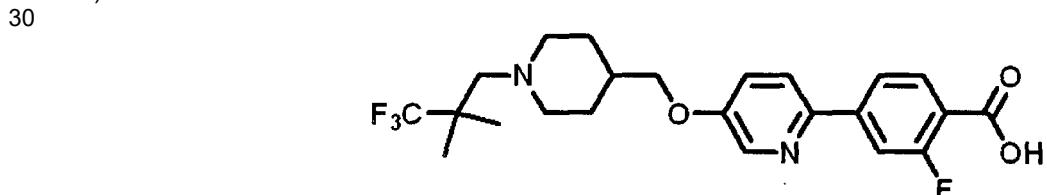
- 50 55 Etapa 1. 1-(4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-il)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropano-1-uno: se mezcló 4-((4-Bromo-3-fluorofenoxy)metil)hidrocloruro de piperidina (Etapa 2 del Paso intermedio 16, 1,05 g, 3,23 mmol), 3,3,3-trifluoro-2,2-ácido dimetilpropanoico (1,01 g, 6,46 mmol), HATU (2,46 g, 6,46 mmol) y DIPEA (1,14 mL, 6,46 mmol) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; hexano/etil acetato = 5 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,51 g, 37 %) como sólido blanco.

Etapa 2. Síntesis de 4-((4-bromo-3-fluorofenoxy)metil)-1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina: se mezcló 1- (4-((4-Bromo-3-fluorofenoxy)metil)piperidina-1-il)-3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropano-1-uno (1,20 g, 2,81 mmol) tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C. A la mezcla, se añadió BH<sub>3</sub>(SMe<sub>2</sub>) (solución de 2,0 M en THF, 7,03 mL, 14,07 mmol) y se agitó a 50 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; hexano/etil acetato = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,81 g, 69 %) como aceite incoloro.

Etapa 3. Síntesis de etil 2',3-difluoro-4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato: se mezcló 4-((4-Bromo-3-fluorofenoxy)metil)-1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina (0,81 g, 1,96 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,54 g, 2,55 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0,16 g, 0,19 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0,96 g, 2,94 mmol) con DMF (10 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 40 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,43 g, 43 %) como sólido blanco.

Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 18: se disolvió etil 2',3-difluoro-4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato (0,43 g, 0,86 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL)/metanol (6 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,18 g, 4,30 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (2 mL) y una solución acuosa de HCl 1 M (1 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,32 g, 78 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 19:** 2-Fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)ácido benzoico



Etapa 1. etil 1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo)piperidina-4-carboxilato: se disolvió 3,3,3-trifluoro-2,2-ácido dimetilpropanoico (1,00 g, 6,40 mmol), etil piperidina-4-carboxilato (2,01 g, 12,81 mmol), EDC (2,45 g, 12,81 mmol), HOBT (1,73 g, 12,81 mmol) y DIPEA (2,26 mL, 12,81 mmol) en DMF (30 mL) a 80 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,10 g, 58 %) como aceite incoloro.

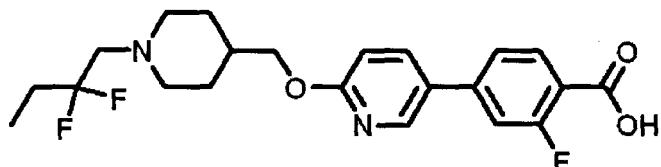
Etapa 2. Síntesis de (1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metanol: se disolvió etil 1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo)piperidina-4-carboxilato (1,44 g, 4,87 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). Al mismo, se añadió LAH (solución de 1,0 M en THF, 24,38 mL, 24,38 mmol) a 0 °C, y después se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente a 50 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,38 g, 33 %) como aceite incoloro.

Etapa 3. Síntesis de metil 2-fluoro-4-(5-hidroxipiridina-2-il)benzoato: se mezcló 6-Bromopiridina-3-ol (0,50 g, 2,87 mmol), 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,74 g, 3,73 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,23 g, 0,28 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,45 g, 4,31 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL)/agua (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; hexano/etil acetato = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,32 g, 45 %) como sólido blanco.

Etapa 4. Síntesis de metil 2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato: se mezcló metil 2-fluoro-4-(5-hidroxipiridina-2-il)benzoato (0,20 g, 0,80 mmol), (1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metanol (0,38 g, 1,61 mmol), DIAD (0,27 mL, 1,78 mmol) y PPh<sub>3</sub> (0,44 g, 1,69 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,30 g, 79 %) como sólido blanco.

Etapa 5. Síntesis del Paso intermedio 19: se disolvió metil 2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato (0,30 g, 0,64 mmol) en tetrahidrofuran (3 mL)/metanol (3 mL)/agua (1 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,13 g, 3,20 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (2 mL) y una solución acuosa de HCl 1 M (1 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,25 g, 85 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 20: 4-(6-((1-(2,2-Difluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-ácido fluorobenzoico**



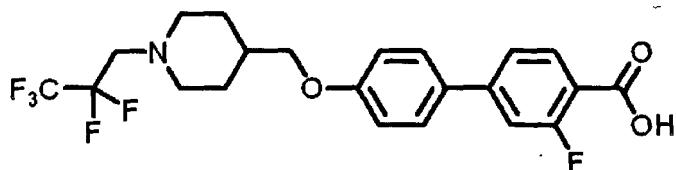
Etapa 1. Síntesis de 1-(4-((5-bromopiridina-2-iloxi)metil)piperidina-1-il)-2,2-difluorobutano-1-uno: se mezcló 5-Bromo-2-(piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de piridina (Etapa 4 del Paso intermedio 5, 1,13 g, 9,10 mmol), HATU (3,46 g, 9,10 mmol) y DIPEA (1,61 mL, 9,10 mmol) en DMF (20 mL) a 80 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura por 14 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,00 g, 58 %) como aceite incoloro.

Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-2-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 1-(4-((5-Bromopiridina-2-iloxi)metil)piperidina-1-il)-2,2-difluorobutano-1-uno (0,87 g, 2,32 mmol) en tetrahidrofuran (20 mL). La solución se agitó a 0 °C durante 5 minutos. BH<sub>3</sub>(SMe<sub>2</sub>) (5,80 mL, 11,61 mmol) se añadió a la misma. La mezcla se agitó adicionalmente a 50 °C durante 5 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,32 g, 37 %) como aceite incoloro.

Etapa 3. Síntesis de etil 4-(6-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoato: se mezcló 5-Bromo-2-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina (0,32 g, 0,88 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenil- ácido borónico (0,24 g, 1,14 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,07 g, 0,08 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g, 1,32 mmol) con 1,2-dimetoxietano (10 mL)/agua (2,5 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 45 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,21 g, 52 %) como sólido blanco.

Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 20: se mezcló etil 4-(6-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoato (0,21 g, 0,46 mmol) en tetrahidrofuran (6 mL)/metanol (6 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,09 g, 2,33 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (2 mL) y una solución acuosa de HCl 1 M (1 mL) y posteriormente se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,17 g, 88 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 21: 3-Fluoro-4'-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-ácido carboxílico**

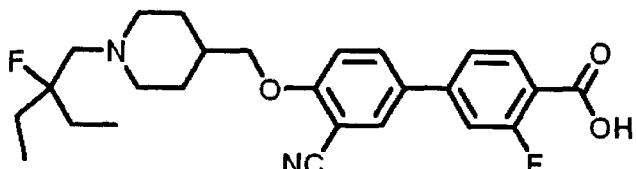


Etapa 1. Síntesis de 4-((4-bromophenoxy)methyl)-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidina: se mezcló 2,2,3,3,3-pentafluoropropil trifluorometanosulfonato (Etapa 4 del Paso intermedio 1, 0,50 g, 1,77 mmol), 4-((4-bromophenoxy)methyl)hidrocloruro de piperidina (0,54 g, 1,77 mmol) y trietilamina (0,49 mL, 3,54 mmol) con 2-propanol (15 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 140 °C durante 1 hora y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,58 g, 81 %) como aceite incoloro.

Etapa 2. Síntesis de etil 3-fluoro-4'-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidina-4-il)metoxi)pirenil-4-carboxilato: se mezcló 4-((4-Bromophenoxy)methyl)-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidina (0,80 g, 1,98 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (0,50 g, 2,38 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,03 g, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (1,93 g, 5,96 mmol) con 1,4-dioxano (10 mL)/agua (5 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,96 g, 98 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis del Paso intermedio 21: se disolvió etil 3-fluoro-4'-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidina-4-il)metoxi)pirenil-4-carboxilato (0,96 g, 1,96 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,16 g, 3,92 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL)/agua (20 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 N (20 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,34 g, 37 %) como sólido blanco.

30 **Síntesis del Paso intermedio 22:** 3'-Ciano-4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-ácido carboxílico



35 Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-2-((1-(2-ethyl-2-hidroxibutyl)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo: se mezcló 5-Bromo- 2-(piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de benzonitrilo (Etapa 2 del Paso intermedio 9, 2,00 g, 6,03 mmol), 2,2-dietiloxirano (Etapa 1 del Paso intermedio 10, 3,02 g, 30,15 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,66 g, 12,06 mmol) con etanol (12 mL)/agua (3 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (2,30 g, 96 %, sólido amarillo).

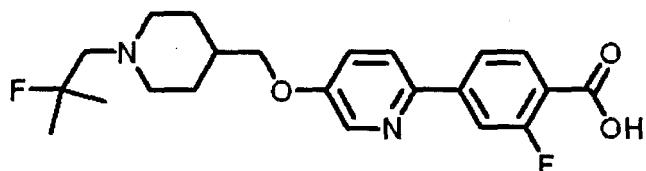
45 Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-2-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo: se disolvió 5-bromo- 2-((1-(2-ethyl-2-hidroxibutyl)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo (2,30 g, 5,81 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C. A la solución, se añadió DAST (0,91 mL, 6,98 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Y después, a la mezcla de reacción, se añadió bicarbonato de sodio a 0 °C, seguido de una agitación durante 20 minutos para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (1,52 g, 65 %, sólido amarillo).

55 Etapa 3. Síntesis de etil 3'-ciano-4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato: se mezcló 5-Bromo-2-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo (1,52 g, 3,82 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (1,21 g, 5,73 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,31 g, 0,38 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,49 g, 7,65 mmol) con 1,4-

dioxano (12 mL)/agua (3 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,16 g, 62 %) como sólido blanco.

Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 22: se disolvió etil 3'-ciano-4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato (1,16 g, 2,39 mmol) y LiOH (0,28 g, 11,96 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (10 mL) y agua (60 mL) y posteriormente se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (1,03 g, 94 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 23:** 2-Fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)ácido benzoico



Etapa 1. Síntesis de tert-butil 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato: se mezcló piperidina-4-ilmetanol (50,00 g, 434,14 mmol) en diclorometano (300 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió TEA (72,61 mL, 520,96 mmol) y se procedió a la agitación durante 10 minutos. Al mismo se añadió anhídrico de Boc (104,22 g, 477,55 mmol), después se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (93,00 g, 99 %, sólido blanco).

Etapa 2. Síntesis de tert-butil 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato: se mezcló tert-Butil 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (93,00 g, 431,97 mmol), MsCl (54,43 g, 475,17 mmol) y TEA (72,25 mL, 518,37 mmol) en diclorometano (400 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió etil acetato (40 mL) y hexano (100 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (120,00 g, 94 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis de tert-butil 4-((6-bromopiridina-3-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato: se mezcló tert-Butil 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (12,43 g, 42,36 mmol), 6-bromopiridina-3-ol (8,10 g, 46,60 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,70 g, 63,55 mmol) en acetonitrilo (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó con refugio durante 5 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 40 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (12,00 g, 76 %) como sólido blanco.

Etapa 4. Síntesis de tert-butil 4-((6-(4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenil)piridina-3-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato: se mezcló tert-Butil 4-((6-bromopiridina-3-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (9,88 g, 26,61 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (7,33 g, 34,59 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,17 g, 2,66 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,34 g, 53,22 mmol) en 1,4-dioxano (240 mL)/agua (60 mL) a 90 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para de ese modo completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió etil acetato (10 mL) y hexano (30 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con hexano y secado para obtener el compuesto deseado (9,50 g, 77 %) como sólido blanco.

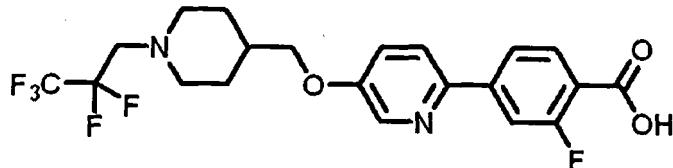
Etapa 5. Síntesis de etil 2-fluoro-4-(5-(piperidina-4-ilmetoxi)piridina-2-il)hidrocloruro de benzoato: se disolvió tert-Butil 4-((6-bromopiridina-3-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (23,60 g, 51,47 mmol) en diclorometano (500 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió HCl (solución de 4,0 M en 1,4-dioxano, 51,47 mL, 205,88 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con hexano y secado para obtener el compuesto deseado (20,00 g, 98 %) como sólido blanco.

Etapa 6. Síntesis de etil 2-fluoro-4-(5-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato: se mezcló etil 2-fluoro-4-(5-(piperidina-4-ilmetoxi)piridina-2-il)hidrocloruro de benzoato (20,00 g, 50,65 mmol), 2,2-dimetil oxirano (45,65 mL, 506,49 mmol) y  $K_2CO_3$  (3,50 g, 25,32 mmol) con etanol (10 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 15 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (18,00 g, 82 %, sólido blanco).

Etapa 7. Síntesis de etil 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato: se disolvió etil 2-fluoro-4-(5-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato (20,10 g, 46,68 mmol) en diclorometano (300 mL). La solución se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A la misma, se añadió DAST (6,16 mL, 46,68 mmol) y después la misma se agitó a temperatura ambiente de manera adicional durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de  $NaHCO_3$  saturado, se secó con  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (20,00 g, 99 %, sólido marrón).

Etapa 8. Síntesis del Paso intermedio 23: se disolvió etil 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato (20,00 g, 46,24 mmol) y LiOH·  $H_2O$  (9,70 g, 231,21 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL)/metanol (100 mL)/agua (50 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El sólido precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (18,00 g, 96 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 24:** 2-Fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)ácido benzoico



Etapa 1. Síntesis de 2-bromo-5-(piridina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de piridina: se disolvió tert-Butil 4-((6-bromopiridina-3-iloxi)methyl)piperidina-1-carboxilato (Etapa 3 del Paso intermedio 23, 1,10 g, 2,96 mmol) en diclorometano (50 mL). A 0 °C, se añadió HCl (solución de 4,00 M en 1,4-dioxano, 2,22 mL, 8,88 mmol) y después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,85 g, 93 %, sólido blanco).

Etapa 2. Síntesis de 2-bromo-5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina: se mezcló 2,2,3,3,3-pentafluoropropil trifluorometanosulfonato (0,50 g, 1,77 mmol), 2-bromo-5-(piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de piridina (0,60 g, 1,95 mmol) y trietilamina (0,35 g, 3,54 mmol) con 2-propanol (13 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 140 °C durante 1 hora y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,50 g, 70 %) como aceite incoloro.

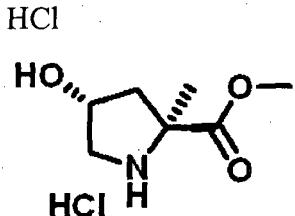
Etapa 3. Síntesis de metil 2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato: se mezcló 2-bromo-5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina (0,50 g, 1,20 mmol), 3-fluoro-4- (metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,25 g, 1,48 mmol),  $Pd(dbpf)Cl_2$  (24 mg, 0,03 mmol) y carbonato de cesio (1,20 g, 3,72 mmol) con 1,4-dioxano (10 mL)/agua (4 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 40 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,30 g, 50 %) como sólido blanco.

Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 24: se disolvió metil 2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato (0,30 g, 0,63 mmol) y LiOH·  $H_2O$  (53 mg, 1,25 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL)/agua (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (5 mL) y se agitó. El sólido precipitado

fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,27 g, 92 %) como sólido blanco.

### Síntesis del Paso intermedio 25: (2S,4R)-Metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato

5



10 Etapa 1. Síntesis de (2S,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato: se disolvió (2S,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (10,00 g, 40,77 mmol) y cloruro de tert-butildimetilsilil (7,37 g, 48,93 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió imidazol (5,55 g, 81,54 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de HCl 0,2 N y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado (14,60 g, 100 %) como aceite incoloro. El producto obtenido se usó sin purificación adicional.

15 Etapa 2. Síntesis de (2S,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato; (2R,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato: se disolvió diisopropilamina (9,79 mL, 69,85 mmol) en tetrahidrofuran (400 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C, se le añadió n-butil litio (solución de hexano de 1,60 M, 43,15 mL, 69,04 mmol) lentamente y después se la agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -20 °C, se le añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (16,70 mL, 138,07 mmol) y después se la agitó de manera adicional a la misma temperatura durante 10 minutos. se disolvió (2S,4R)-1-tert-Butil 2-metil 4-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (14,60 g, 40,61 mmol) en tetrahidrofuran (100 mL). Esta solución fue añadida a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Y después, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C. Se le añadió lodo metano (3,79 mL, 60,91 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 80 g; etil acetato/hexano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (2S,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (aceite incoloro, 6,21 g, 41 %) y (2R,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (aceite incoloro, 2,02 g, 13 %).

20

25

30

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,40 - 4,36 (m, 1 H), 3,75 - 3,64 (m, 4 H), 3,44 - 3,33 (m, 1 H), 2,32 - 2,24 (m, 1 H), 1,94 - 1,90 (m, 1 H), 1,63 - 1,61 (m, 3 H), 1,44 - 1,40 (m, 9 H), 0,88 - 0,87 (m, 9 H), 0,06 - 0,05 (m, 6 H).

35 **1H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.39 - 4.32 (m, 1 H), 3.78 - 3.64 (m, 4 H), 3.33 - 3.23 (m, 1 H), 2.23 - 2.03 (m, 2 H), 1.56 - 1.55 (m, 3 H), 1.44 - 1.40 (m, 9 H), 0.87 - 0.85 (m, 9 H), 0.06 - 0.04 (m, 6 H).

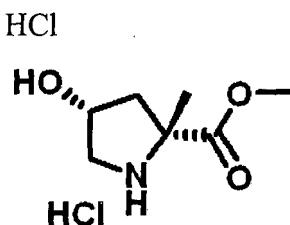
40 Etapa 3. Síntesis de (2S,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato: se disolvió (2S,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-(tert-butildimetilsiloxi)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (6,21 g, 16,62 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió TBAF (solución de tetrahidrofurano 1,00 M, 21,61 mL, 21,61 mmol) y después se procedió a la agitación de la solución a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 50 % a 100 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (4,21 g, 98 %) como aceite amarillo claro.

45

50 Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 25: se disolvió (2S,4R)-1-tert-Butil 2-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (4,21 g, 16,24 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió HCl (solución de 1,4- dioxano 4,00 M, 16,24 mL, 64,94 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió dietiléter (100 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con hexano y secado para obtener el compuesto deseado (3,10 g, 98 %) como sólido blanco.

55 **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,58 - 4,55 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,48 - 3,44 (m, 1 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,62 - 2,57 (m, 1 H), 2,18 - 2,13 (m, 1 H), 1,82 (s, 3 H).

### Síntesis del Paso intermedio 26: (2R,4R)-Metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato

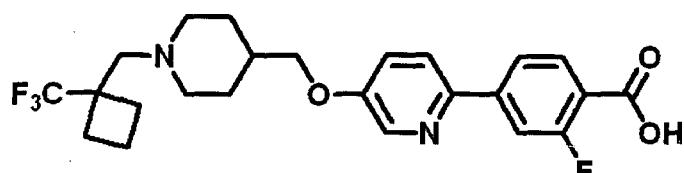


Etapa 1. Síntesis de (2R,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato: se disolvió (2R,4R)-1-tert-Butil 2-metil4-(tert-butildimetsiloxi)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (Etapa 2 del Paso intermedio 25, 2,02 g, 5,40 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a la misma temperatura. A la solución, se añadió TBAF (solución de 1,00 M en THF, 7,03 mL, 7,03 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 50 % a 100 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,36 g, 97 %) como aceite amarillo claro.

Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 26: se disolvió (2R,4R)-1-tert-butil 2-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (1,36 g, 5,24 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió HCl (solución de 4,00 M en 1,4-dioxano, 9,17 mL, 36,71 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió etil acetato (10 mL) y dietiléter (50 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con hexano y secado para obtener el compuesto deseado (0,90 g, 87 %) como sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,56 - 4,54 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,61 - 3,57 (m, 1 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,67 - 2,62 (m, 1 H), 2,23 - 2,18 (m, 1 H), 1,73 (s, 3 H).

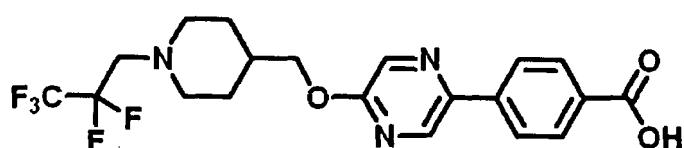
**Síntesis del Paso intermedio 27:** 2-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)ácido benzoico



Etapa 1. Síntesis de metil 2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato: se mezcló (1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metanol (Etapa 2 del Paso intermedio 3, 0,50 g, 1,99 mmol), metil 2-fluoro-4-(5-hidroxipiridina-2-il)benzoato (Etapa 3 del Paso intermedio 19, 0,98 g, 3,97 mmol) y PPh<sub>3</sub> (1,09 g, 4,17 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la misma, se añadió DIAD (0,68 mL, 4,37 mmol) y después la misma se agitó a temperatura ambiente de manera adicional durante 5 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,62 g, 64 %) como sólido blanco.

Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 27: se mezcló metil 2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato (0,62 g, 1,29 mmol) con LiOH (0,15 g, 6,45 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL)/metanol (3 mL)/agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agitó de manera adicional a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 N y se procedió a la agitación. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,47 g, 78 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 28:** 4-(5-((1-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)ácido benzoico



5 Etapa 1. Síntesis de tert-butil 4-((5-bromopirazina-2-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato: se disolvió tert-Butil 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (Etapa 1 del Paso intermedio 1, 10,00 g, 46,44 mmol), NaH (60 %, 2,78 g, 69,67 mmol) y 2,5-dibromopirazina (12,15 g, 51,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se agitó de manera adicional a 80 °C durante 5 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua (250 mL) y se la agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (11,00 g, 63 %) como sólido amarillo.

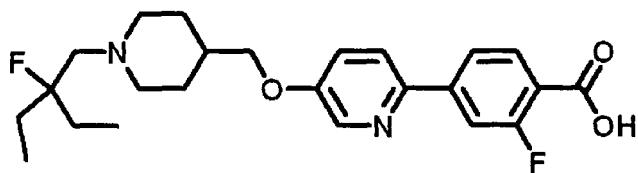
10 Etapa 2. Síntesis de 2-bromo-5-(piperidina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de pirazina: se disolvió tert-Butil 4-((5-bromopirazina-2-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (11,00 g, 29,54 mmol) y HCl (solución de 4,00 M en 1,4-dioxano, 22,16 mL, 88,64 mmol) en etil acetato (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener 2-bromo-5-(piperidina-4-ilmetoxi)pirazina hidroxicloruro (8,00 g, 87 %) como sólido blanco.

15 Etapa 3. Síntesis de 2-bromo-5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina: se mezcló 2-bromo-5-(piperidina-4-ilmetoxi)hidroxicloruro de pirazina (1,00 g, 3,24 mmol), 2,2,3,3,3-pentafluoropropil trifluorometanosulfonato (1,00 g, 3,56 mmol) y TEA (0,54 mL, 3,88 mmol) con 2-propanol (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 140 °C durante 1 hora y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua (20 mL) y se la agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,80 g, 61 %) como sólido blanco.

20 Etapa 4. Síntesis de metil4-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoato: se mezcló 2-Bromo-5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina (0,40 g, 0,99 mmol), 4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,17 g, 0,99 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,03 g, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,64 g, 1,97 mmol) con 1,4-dioxano (12 mL)/agua (3 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,32 g, 70 %) como sólido blanco.

25 Etapa 5. Síntesis del Paso intermedio 28: se mezcló metil4-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoato (0,32 g, 0,69 mmol) y LiOH (0,08 g, 3,48 mmol) con tetrahidrofurano (9 mL)/metanol (3 mL)/agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agitó de manera adicional a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (20 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,30 g, 96 %) como sólido blanco.

30 40 Síntesis del Paso intermedio 29: 4-(5-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-ácido fluorobenzoico



45 Etapa 1. Síntesis de 2-bromo-5-(piridina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de piridina: se disolvió tert-Butil 4-((6-bromopiridina-3-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato (Etapa 3 del Paso intermedio 23, 10,00 g, 26,86 mmol) en diclorometano (200 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió HCl (solución en dioxano 4,00 M, 26,86 mL, 107,45 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 5 horas. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con diclorometano y secado para obtener el compuesto deseado (8,10 g, 97 %) como sólido blanco.

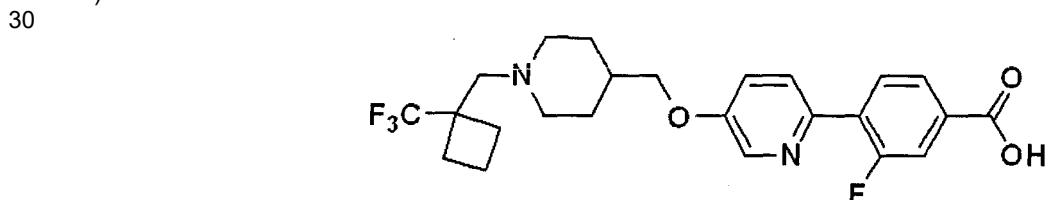
50 Etapa 2. Síntesis de 3-((4-((6-bromopiridina-3-iloxi)metil)piperidina-1-il)metil)pentano-3-ol: se mezcló 2-Bromo-5-(piridina-4-ilmetoxi)hidrocloruro de piridina (3,00 g, 9,75 mmol), 2,2-dietiloxirano (Etapa 1 del Paso intermedio 10, 4,88 g, 48,76 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,69 g, 19,50 mmol) con etanol (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (3,20 g, 88 %, sólido amarillo).

60

Etapa 3. Síntesis de 2-bromo-5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 3-((4-((6-Bromopiridina-3-iloxy)metil)piperidina-1-il)metil)pentano-3-ol (3,20 g, 8,61 mmol) en diclorometano (10 mL). La solución se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la misma, se añadió DAST (1,46 mL, 11,20 mmol) y después la misma se agitó a temperatura ambiente de manera adicional durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,10 g, 34 %) como sólido blanco.

- Etapa 4. Síntesis de metil 4-((5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoato: se mezcló 2-Bromo-5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina (1,10 g, 2,94 mmol), 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,70 g, 3,53 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,12 g, 0,14 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,92 g, 5,89 mmol) con 1,4-dioxano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,95 g, 72 %) como sólido blanco.
- Etapa 5. Síntesis del Paso intermedio 29: se disolvió metil 4-((5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoato (0,95 g, 2,12 mmol) y LiOH (0,25 g, 10,63 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL)/metanol (16 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (20 mL) y agua (80 mL) y posteriormente se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,49 g, 54 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 30: 3-Fluoro-4-((5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)ácido benzoico**

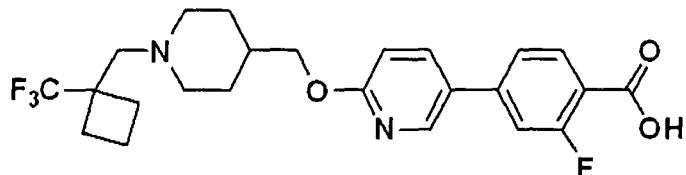


Etapa 1. Síntesis de metil 3-fluoro-4-(5-hidroxipiridina-2-il)benzoato: se mezcló 6-bromopiridina-3-ol (5,00 g, 28,73 mmol), 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (6,82 g, 34,48 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,56 g, 0,86 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27,91 g, 86,20 mmol) con 1,4-dioxano (10 mL)/agua (5 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 80 g; etil acetato/hexano = 5 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (4,20 g, 59 %) como sólido blanco.

Etapa 2. Síntesis de metil 3-fluoro-4-((5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato: se disolvió (1-((1-(Trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metanol (Etapa 2 del Paso intermedio 3, 1,00 g, 3,97 mmol), metil 3-fluoro-4-(5-hidroxipiridina-2-il)benzoato (1,08 g, 4,37 mmol) y PPh<sub>3</sub> (1,35 g, 5,17 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió DIAD (1,019 mL, 5,173 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 20 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,70 g, 36 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis del Paso intermedio 30: se disolvió metil 3-fluoro-4-((5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato (0,90 g, 1,87 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,15 g, 3,74 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL)/agua (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (8 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,80 g, 91 %) como sólido blanco.

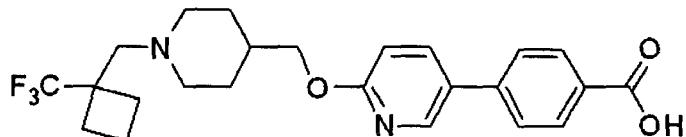
**Síntesis del Paso intermedio 31: 2-Fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)ácido benzoico**



5 Etapa 1. Síntesis de metil 2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato: se mezcló 5-Bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina (Etapa 4 del Paso intermedio 5, 0,50 g, 1,22 mmol), 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,53 g, 2,70 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,04 g, 0,07 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,38 g, 7,36 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 5 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,00 g, 84 %) como sólido blanco.

10 20 Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 31: se disolvió metil 2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato (1,00 g, 2,08 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,17 g, 4,16 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL)/agua (15 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (10 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,70 g, 72 %) como sólido blanco.

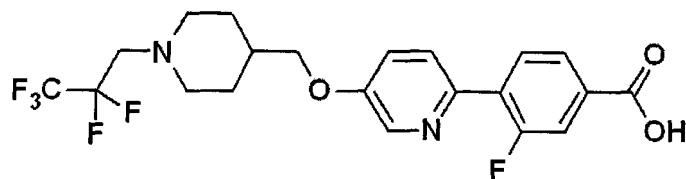
25 **Síntesis del Paso intermedio 32: 4-(6-((1-((1-(Trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)ácido benzoico**



30 35 Etapa 1. Síntesis de metil 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato: se mezcló 5-Bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina (Etapa 4 del Paso intermedio 5, 1,00 g, 2,45 mmol), 4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,48 g, 2,70 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,04 g, 0,07 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,38 g, 7,36 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 5 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,00 g, 88 %) como sólido blanco.

40 45 Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 32: se disolvió metil 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato (1,00 g, 2,16 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,18 g, 4,32 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL)/agua (15 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (10 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,84 g, 86 %) como sólido blanco. Síntesis del Paso intermedio 33: 3-Fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)ácido benzoico.

50 **Síntesis del Paso intermedio 33: 3-Fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)ácido benzoico**



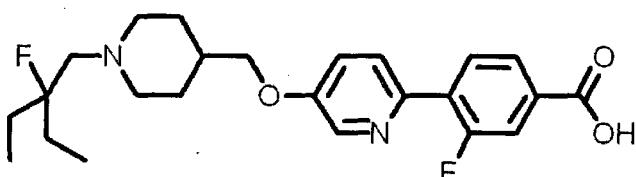
Etapa 1. Síntesis de tert-butil 4-(((6-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piridina-3-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato: se mezcló tert-Butil 4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato (Etapa 2 del Paso intermedio 1, 2,00 g, 6,81 mmol), metil 3-fluoro-4-(5-hidroxipiridina-2-il)benzoato (Etapa 1 del Paso intermedio 30, 1,68 g, 6,81 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,44 g, 13,63 mmol) con acetonitrilo (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua (40 mL) y se la agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (2,71 g, 89 %) como sólido blanco.

Etapa 2. Síntesis de metil 3-fluoro-4-(5-(piperidina-4-ilmetoxi)piridina-2-il)hidrocloruro de benzoato: se disolvió tert-Butil 4-(((6-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piridina-3-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato (2,70 g, 6,07 mmol) y HCl (solución de 4,00 M en 1,4-dioxano, 7,59 mL, 30,30 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Y después, el sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (2,30 g, 99 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis de metil 3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato: se mezcló metil 3-fluoro-4-(5-(piperidina-4-ilmetoxi)piridina-2-il)hidrocloruro de benzoato (1,00 g, 2,62 mmol), 2,2,3,3,3-pentafluoropropil trifluorometanolsulfonato (1,48 g, 5,25 mmol) y TEA (0,72 mL, 5,25 mmol) con 2-propanol (18 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 140 °C durante 1 hora y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,57 g, 46 %) como sólido blanco.

Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 33: se disolvió metil 3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato (0,57 g, 1,20 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL)/metanol (5 mL)/agua (5 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,05 g, 2,41 mmol) y posteriormente la misma se agitó a 80 °C durante 15 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl (20 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,41 g, 73 %) como sólido blanco.

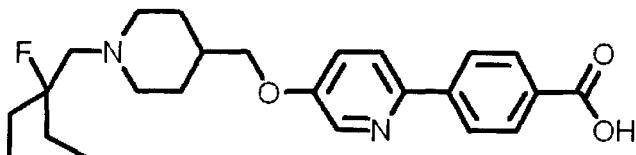
**Síntesis del Paso intermedio 34: 4-(5-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-3-ácido fluorobenzoico**



Etapa 1. Síntesis de metil 4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il-3-fluorobenzoato: se mezcló 2-Bromo-5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina (Etapa 3 del Paso intermedio 29, 0,89 g, 2,38 mmol), 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,61 g, 3,09 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,09 g, 0,11 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,55 g, 4,76 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 10 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,73 g, 68 %) como sólido blanco.

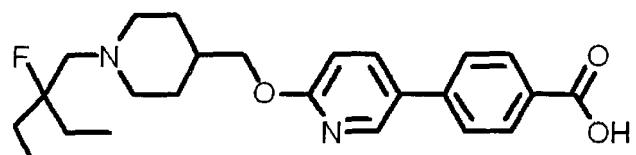
Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 34: se disolvió metil 4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il-3-fluorobenzoato (0,73 g, 1,64 mmol) y LiOH (0,19 g, 8,20 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (20 mL) y agua (10 mL) y posteriormente se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,58 g, 81 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 35: 4-(5-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)ácido benzoico**



- 5 Etapa 1. Síntesis de metil 4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato: se mezcló 2-Bromo-5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina (1,90 g, 5,09 mmol), 4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (1,48 g, 7,63 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0,20 g, 0,25 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,31 g, 10,17 mmol) con 1,4- dioxano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 10 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,10 g, 50 %) como sólido blanco.
- 10 15 Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 35: se disolvió metil 4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoato (0,80 g, 1,86 mmol) y LiOH (0,22 g, 9,33 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL)/metanol (12 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (20 mL) y agua (60 mL) y posteriormente se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,51 g, 66 %) como sólido blanco.
- 20

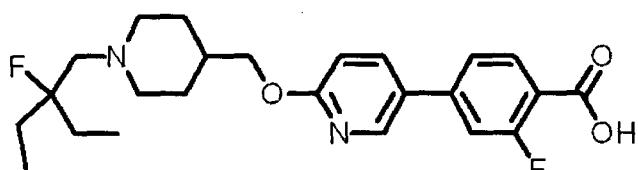
**Síntesis del Paso intermedio 36: 4-(6-((1-(2-Etil-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)ácido benzoico**



- 25 Etapa 1. Síntesis de 3-((4-(((5-bromopiridina-2-il)oxi)methyl)piperidina-1-il)methyl)pentano-3-ol: se mezcló 5-Bromo- 2-(piperidina-4-Ilmetoxi)hidrocloruro de piridina (Etapa 2 del Paso intermedio 5, 3,00 g, 9,75 mmol), 2,2-dietiloxirano (Etapa 1 del Paso intermedio 10, 4,88 g, 48,76 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,69 g, 19,50 mmol) con etanol (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (3,60 g, 99 %, aceite rojo).
- 30 35 Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-2-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 3-((4-(((5-Bromopiridina-2-il)oxi)methyl)piperidina-1-il)methyl)pentano-3-ol (3,60 g, 9,69 mmol) en cloruro de metileno (30 mL). La solución se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la misma, se añadió DAST (1,65 mL, 12,60 mmol) y después la misma se agitó a temperatura ambiente de manera adicional durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 5 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,82 g, 50 %) como aceite rojo.
- 40 45 Etapa 3. Síntesis de metil 4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato: se mezcló 5-Bromo-2-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina (1,50 g, 4,01 mmol), 4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (1,16 g, 6,02 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0,16 g, 0,20 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,61 g, 8,03 mmol) con 1,4- dioxano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,40 g, 81 %) como sólido blanco.
- 50

5 Etapa 4. Síntesis del Paso intermedio 36: se disolvió metil 4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoato (1,40 g, 3,26 mmol) y LiOH (0,39 g, 16,33 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL)/metanol (16 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió HCl (10 mL) y agua (70 mL) y se procedió a la agitación del mismo. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con hexano y secado para obtener el compuesto deseado (0,82 g, 60 %) como sólido blanco.

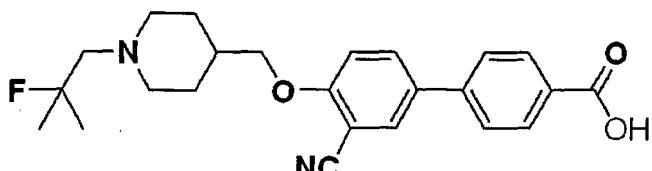
10 **Síntesis del Paso intermedio 37:** 4-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-ácido fluorobenzoico



15 Etapa 1. Síntesis de etil 4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoato: se mezcló 5-Bromo-2-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina (Etapa 2 del Paso intermedio 36, 1,50 g, 4,01 mmol), 4-(etoxicarbonil)-3-ácido fluorofenilborónico (1,19 g, 6,02 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,16 g, 0,20 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,61 g, 8,03 mmol) con 1,4-dioxano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,62 g, 33 %) como sólido amarillo.

20 Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 37: se disolvió etil 4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoato (0,62 g, 1,34 mmol) y LiOH (0,16 g, 6,73 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL)/metanol (12 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (20 mL) y agua (50 mL) y posteriormente se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,58 g, 99 %) como sólido blanco.

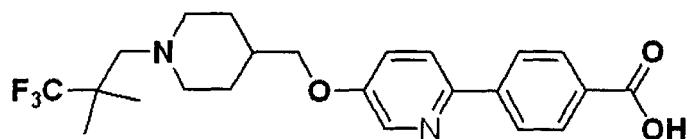
30 **Síntesis del Paso intermedio 38:** 3'-Ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-ácido carboxílico



35 Etapa 1. Síntesis de metil 3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato: A la mezcla de 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)benzonitrilo (Etapa 4 del Paso intermedio 9, 0,25 g, 0,67 mmol), 4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (0,14 g, 0,81 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,02 g, 0,03 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,44 g, 1,35 mmol), se añadió DME (4 mL)/H<sub>2</sub>O (1 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,22 g, 78 %) como sólido blanco.

40 Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 38: se disolvió metil 3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato (0,22 g, 0,53 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,11 g, 2,65 mmol) en THF/MeOH (8 mL)/H<sub>2</sub>O (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,18 g, 86 %) como sólido blanco.

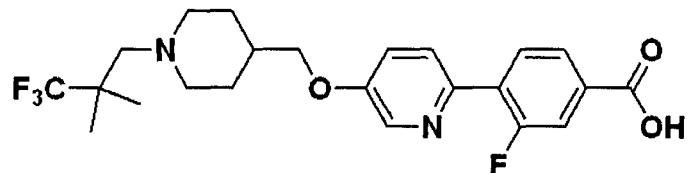
45 **Síntesis del Paso intermedio 39:** 4-((1-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)ácido benzoico



Etapa 1. Síntesis de metil 4-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidina-4-yl)methoxy)piridina-2-yl)benzoato: se disolvió (1-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidina-4-yl)metanol (Etapa 3 del Paso intermedio 19, 1,40 g, 5,85 mmol), metil 4-(5-hidroxipiridina-2-yl)benzoato (1,34 g, 5,85 mmol) y trifenilfosfina (1,68 g, 6,43 mmol) en THF (16 mL). La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la misma, se añadió DIAD (1,14 mL, 5,85 mmol) y después la misma se agitó a temperatura ambiente de manera adicional durante 8 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (2,90 g, 110 %, sólido blanco).

Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 39: se disolvió metil 4-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidina-4-yl)methoxy)piridina-2-yl)benzoato (2,00 g, 4,44 mmol) y LiOH· H<sub>2</sub>O (0,21 g, 8,88 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL)/metanol (6 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 6 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una pequeña cantidad de una solución acuosa de HCl 12N y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con cloruro de metileno y secado para obtener el compuesto deseado (0,20 g, 10 %) como sólido blanco.

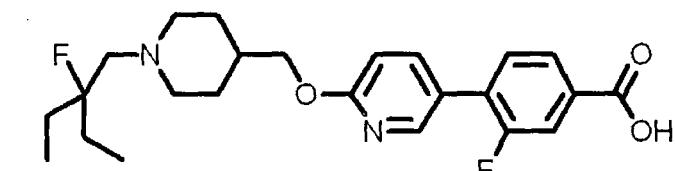
**Síntesis del Paso intermedio 40: 3-Fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidina-4-yl)methoxy)pyridina-2-yl)ácido benzoico**



Etapa 1. Síntesis de metil 3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidina-4-yl)methoxy)piridina-2-yl)benzoato: se disolvió (1-(3,3,3-Trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidina-4-yl)metanol (Etapa 3 del Paso intermedio 19, 1,20 g, 5,01 mmol), metil 3-fluoro-4-(5-hidroxipiridina-2-yl)benzoato (1,24 g, 5,01 mmol) y trifenilfosfina (1,45 g, 5,52 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la misma, se añadió DIAD (0,98 mL, 5,01 mmol) y después la misma se agitó a temperatura ambiente de manera adicional durante 6 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 10 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,75 g, 31 %) como sólido blanco.

Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 40: se disolvió metil 3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropyl)piperidina-4-yl)methoxy)piridina-2-yl)benzoato (0,20 g, 0,43 mmol) y LiOH· H<sub>2</sub>O (0,02 g, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL)/metanol (4 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 6 horas a la misma temperatura. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una pequeña cantidad de una solución acuosa de HCl 12N y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,14 g, 72 %) como sólido blanco.

**Síntesis del Paso intermedio 41: 4-(6-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-yl)methoxy)pyridina-3-yl)-3-ácido fluorobenzoico**



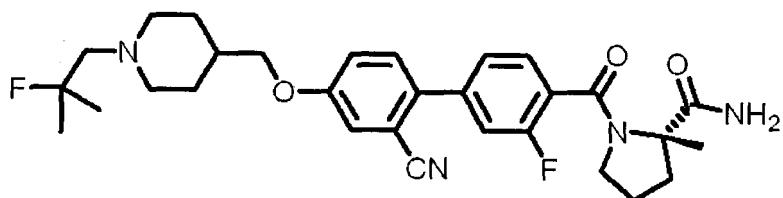
Etapa 1. Síntesis de metil 4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)methoxy)piridina-3-yl)-3-fluorobenzoato: se mezcló 5-Bromo-2-((1-(2-ethyl-2-fluoro)piperidina-4-yl)methoxy)piridina (Etapa 2 del Paso intermedio 36, 1,50 g, 4,01 mmol), 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)ácido fenilborónico (1,19 g, 6,02 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,16 g, 0,20 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,61 g, 8,03 mmol) con 1,4-dioxano (8 mL)/agua (2 mL). Con una radiación de microondas, la mezcla se calentó a 120 °C

durante 30 minutos y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite para, de ese modo, eliminar el sólido. Al filtrado, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 40 g; etil acetato/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,56 g, 31 %) como sólido amarillo.

Etapa 2. Síntesis del Paso intermedio 41: se disolvió metil 4-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-3-fluorobenzoato (0,52 g, 1,16 mmol) y LiOH (0,13 g, 5,82 mmol) en tetrahidrofuran (12 mL)/metanol (12 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (16 mL) y agua (40 mL) y posteriormente se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,50 g, 99 %) como sólido blanco.

## 15 2. Síntesis de los compuestos

Síntesis del compuesto 1148: (S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



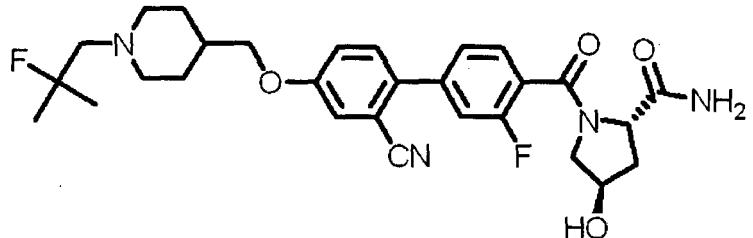
Etapa 1. (S)-metil 1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 6 (0,10 g, 0,23 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,05 g, 0,35 mmol), EDC (67 mg, 0,35 mmol), HOBt (47 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (0,08 mL, 0,46 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 12 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 5 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,11 g, 86 %) como sólido blanco.

Etapa 2. (S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-metil 1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,11 g, 0,19 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (17 mg, 0,39 mmol) en THF (10 mL)/H<sub>2</sub>O (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 93 %, sólido marrón).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1148: se disolvió (S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,10 g, 0,18 mmol), cloruro de amonio (15 mg, 0,27 mmol), EDC (53 mg, 0,27 mmol), HOBt (38 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,37 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 75 %) y se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,05 g, 50 %) como sólido blanco.

45 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 - 7,51 (m, 1 H), 7,50 - 7,42 (m, 2 H), 7,39 - 7,20 (m, 3 H), 7,18 (m, 1 H), 5,72 (m, 1 H), 3,97 - 3,90 (m, 3 H), 3,54 - 3,52 (m, 2 H), 3,27 - 3,21 (m, 2 H), 2,85 - 2,61 (m, 5 H), 2,33 - 2,27 (m, 2 H), 2,16 - 2,11 (m, 3 H), 1,96 - 1,90 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,67 - 1,61 (m, 6 H); **MS** (ESI) m/z 539,2 (M<sup>+</sup> + H).

50 Síntesis del compuesto 1191: (2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



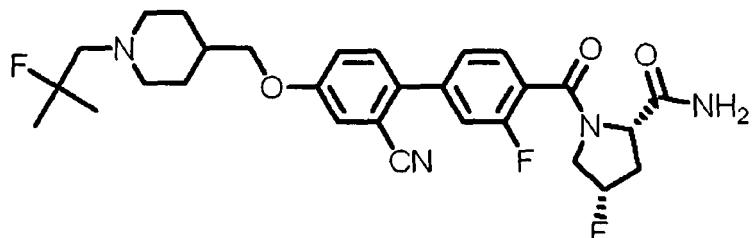
Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 6 (0,30 g, 0,70 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,12 g, 0,84 mmol), HOBt (0,18 g, 1,40 mmol), EDC (0,26 g, 1,40 mmol) y DIPEA (0,24 mL, 1,40 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,12 g, 30 %) como sólido blanco.

Etapa 2. (2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-metil 1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,12 g, 0,21 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,04 g, 1,08 mmol) en THF/MeOH (4/4 mL)/H<sub>2</sub>O (1 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 85 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1191: se mezcló (2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,10 g, 0,18 mmol), cloruro de amonio (0,05 g, 0,92 mmol), HOBt (0,05 g, 0,36 mmol), EDC (0,07 g, 0,36 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,36 mmol) con DMF (20 mL) a 80 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %) y se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE). La capa orgánica obtenida se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 40 %) como sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 - 7,61 (m, 3 H), 7,16 - 7,30 (m, 3 H), 6,99 - 6,98 (m, 1 H), 5,55 (m, 1 H), 4,99 (t, 1 H, J= 7,8 Hz), 4,54 (s, 1 H), 3,92 - 3,93 (m, 3 H), 3,66 - 3,70 (m, 1 H), 3,44 - 3,47 (m, 1 H), 3,01 - 3,28 (m, 2 H), 2,65 - 2,76 (m, 3 H), 2,20 - 2,25 (m, 1 H), 2,01 - 2,08 (m, 4 H), 1,78 - 1,80 (m, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 541,2 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1192: (2S,4S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4S)-metil 1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 6 (0,30 g, 0,70 mmol), (2S,4S)-metil 4-fluoropirrolidina-2-carboxilato (0,12 g, 0,84 mmol), HOBt (0,18 g, 1,40 mmol), EDC (0,26 g, 1,40 mmol) y DIPEA (0,24 mL, 1,40 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 h. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,38 g, 97 %) como sólido blanco.

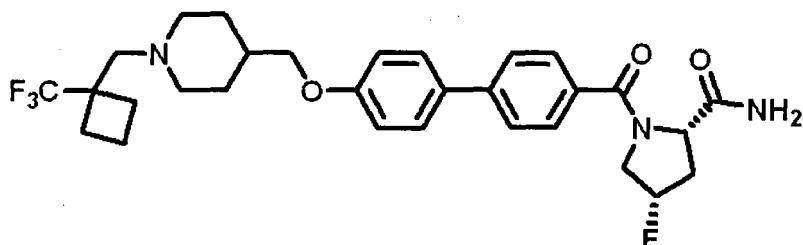
Etapa 2. (2S,4S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4S)-metil 1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxilato (0,325 g, 0,583 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,12 g, 2,91 mmol) en THF/MeOH (4/4 mL)/H<sub>2</sub>O (1 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,30 g, 94 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1192: se mezcló (2S,4S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-ácido carboxílico (0,30 g, 0,55 mmol), cloruro de amonio (0,14 g, 2,77 mmol), HOBt (0,15 g, 1,10 mmol), EDC (0,21 g, 1,10 mmol) y DIPEA (0,14 g, 1,10 mmol) con DMF (20 mL) a 80 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 h y se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C<sub>18</sub>, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %) y se pasó

a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE). La capa orgánica obtenida se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 12 %) como sólido amarillo.

5 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 1 H), 7,23 - 7,17 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 5,20 - 5,30 (m, 1 H), 4,97 - 5,01 (m, 1 H), 3,61 - 4,07 (m, 6 H), 3,32 - 3,42 (m, 2 H), 2,68 - 2,95 (m, 3 H), 2,40 - 2,44 (m, 1 H), 2,00 - 2,28 (m, 5 H), 1,57 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H); **MS** (ESI) m/z 543,2 (M<sup>+</sup> + H).

10 Síntesis del compuesto 1198: (2S,4S)-4-Fluoro-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida



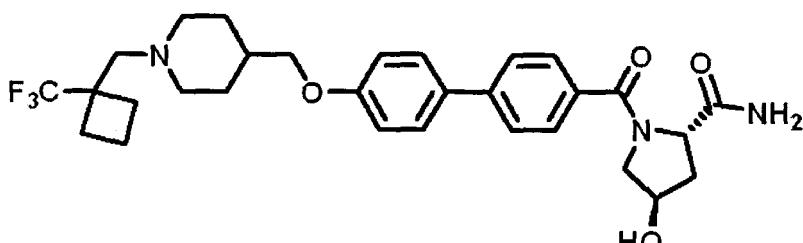
15 Etapa 1. (2S,4S)-metil 4-fluoro-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 1 (0,15 g, 0,47 mmol), (2S,4S)-metil 4-fluoropirrolidina-2-carboxilato (0,09 g, 0,67 mmol), HATU (0,25 g, 0,67 mmol) y DIPEA (0,29 mL, 1,67 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; 20 metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,18 g, 93 %) como sólido color naranja.

25 Etapa 2. (2S,4S)-4-fluoro-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (2S,4S)-metil 4-fluoro-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato (0,18 g, 0,31 mmol) y LiOH (0,06 g, 1,56 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL)/MeOH (1 mL)/H<sub>2</sub>O (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (10 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,15 g, 85 %) como sólido blanco.

30 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1198: se mezcló (2S,4S)-4-Fluoro-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-ácido carboxílico (0,15 g, 0,26 mmol), HATU (0,20 g, 0,53 mmol) y DIPEA (0,23 mL, 1,33 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,07 g, 1,33 mmol) y se procedió a la agitación a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 75 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,05 g, 37 %) como sólido amarillo pálido.

40 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 - 7,46 (m, 6 H), 6,91 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 5,25 - 4,87 (m, 2 H), 3,99 - 3,90 (m, 1 H), 3,80 - 3,75 (m, 2 H), 3,67 - 3,57 (m, 4 H), 2,97 - 2,94 (m, 2 H), 2,63 - 2,37 (m, 3 H), 2,27 - 2,17 (m, 5 H), 2,09 - 1,78 (m, 6 H); **MS** (ESI) m/z 562 (M<sup>+</sup> + H).

45 Síntesis del compuesto 1199: (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida



50 Etapa 1. (2S,4R)-metil 4-hidroxi-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 1 (0,15 g, 0,33 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,09 g, 0,67 mmol), HATU (0,25 g, 0,67 mmol) y DIPEA (0,29 mL, 1,67 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción

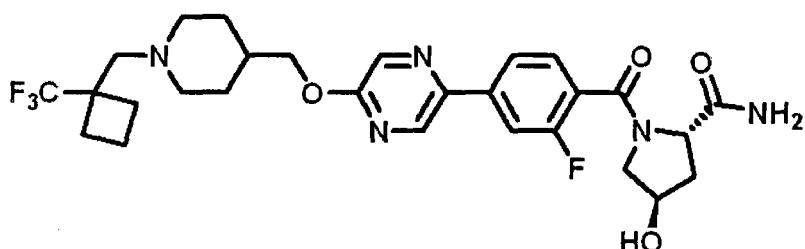
bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,17 g, 88 %) como sólido amarillo pálido.

5 Etapa 2. (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-ácido carboxólico: se mezcló (2S,4R)-metil 4-hidroxi-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato (0,17 g, 0,29 mmol) y LiOH (0,06 g, 1,47 mmol) en THF (3 mL)/metanol (1 mL)/H<sub>2</sub>O (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,15 g, 90 %, aceite amarillo).

10 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1199: se mezcló (2S,4R)-4-Hidroxi-1-(4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-ácido carboxólico (0,15 g, 0,26 mmol), 15 HATU (0,20 g, 0,53 mmol) y DIPEA (0,23 mL, 1,33 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,07 g, 1,33 mmol) y la misma se agitó a 60 °C durante 12 h. De la mezcla de reacción, el solvente se eliminó bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 20 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 25 %) como sólido amarillo pálido.

20 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 - 7,54 (m, 4 H), 7,49 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 6,95 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,81 - 4,80 (m, 1 H), 4,40 (brs, 1 H), 3,83 - 3,76 (m, 3 H), 3,56 - 3,53 (m, 1 H), 2,91 - 2,88 (m, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 2,31 - 2,17 (m, 6 H), 2,08 - 1,78 (m, 6 H), 1,44 - 1,41 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 560 (M<sup>+</sup> + H).

25 Síntesis del compuesto 1200: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 4 (0,12 g, 0,25 mmol), HATU (0,19 g, 0,51 mmol) y 35 DIPEA (0,22 mL, 1,28 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,06 g, 0,51 mmol) y se la agitó a 60 °C durante 12 h. De la mezcla de reacción, el solvente se extrajo bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,15 g, 98 %) como sólido amarillo pálido.

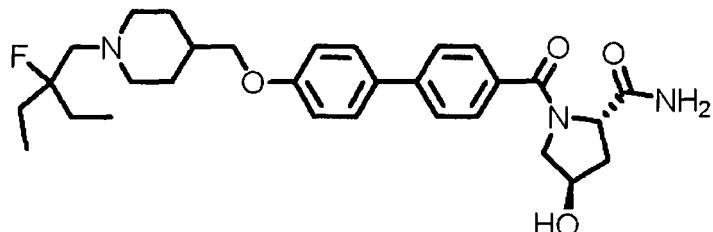
40 Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxólico: se mezcló (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,12 g, 45 0,20 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,04 g, 1,00 mmol) en THF (12 mL)/metanol (4 mL)/H<sub>2</sub>O (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 N. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,05 g, 49 %) como sólido blanco.

50 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1200: se disolvió (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,07 g, 0,12 mmol), HATU (0,09 g, 0,24 mmol) y DIPEA (0,10 mL, 0,60 mmol) en DMF (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma, se añadió cloruro de amonio (0,03 g, 0,60 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió diclorometano (10 mL) y agua (10 mL) y después se lo filtró a través de un filtro plástico. La capa orgánica obtenida se concentró, y el concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en

columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 50 %) como sólido blanco.

5 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,74 - 7,66 (m, 2 H), 7,57 (t, 1 H, J = 6,0 Hz), 4,84 (t, 1 H, J = 10,0 Hz), 4,43 (brs, 1 H), 4,23 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 3,70 - 3,67 (m, 1 H), 3,43 - 3,37 (m, 2 H), 3,62 (brs, 2 H), 2,91 (brs, H), 2,67 - 2,35 (m, 5 H), 2,31 - 1,88 (m, 9 H); **MS** (ESI) m/z 580 (M<sup>+</sup> + H).

10 Síntesis del compuesto 1204: (2S,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



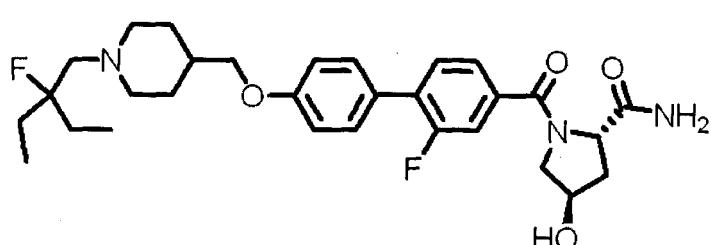
15 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 11 (0,10 g, 0,24 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,06 g, 0,36 mmol), HATU (0,18 g, 0,48 mmol) y DIPEA (0,08 mL, 0,48 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo con etil acetato, se filtró a través de un filtro plástico acoplado con un cartucho de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para eliminar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,09 g, 72 %) como sólido amarillo.

20 Etapa 2. (2S,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (2S,4R)-metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,09 g, 0,17 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,03 g, 0,87 mmol) con THF/metanol (1:1) (8 mL)/agua (1 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,09 g, 97 %, sólido amarillo).

25 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1204: se mezcló (2S,4R)-1-(4'-(1-(2-Etil-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,09 g, 0,171 mmol), cloruro de amonio (0,02 g, 0,51 mmol), HATU (0,19 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %) y se concentró. El compuesto obtenido se disolvió en solvente, se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,01 g, 10 %) como sólido blanco.

30 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 - 7,53 (m, 4 H), 7,49 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,94 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 5,82 (s, 1 H), 4,88 - 4,92 (m, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 3,82 (d, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,57 - 3,77 (m, 2 H), 2,98 - 3,26 (m, 2 H), 2,15 - 2,61 (m, 6 H), 1,50 - 1,91 (m, 11 H), 0,88 (t, 6 H, J = 7,5 Hz); **MS** (ESI) m/z 526,3 (M<sup>+</sup> + H).

35 Síntesis del compuesto 1205: (2S,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



40 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidropirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 10 (0,10 g, 0,23 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,06 g, 0,34 mmol), HATU (0,17 g, 0,46 mmol) y DIPEA (0,08 mL, 0,46 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro plástico acoplado con un cartucho de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para eliminar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante

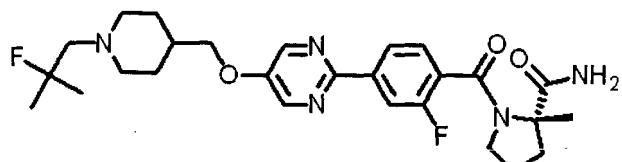
cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,10 g, 81 %) como aceite amarillo.

Etapa 2. (2S,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidropirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (2S,4R)-Metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidropirrolidina-2-carboxilato (0,10 g, 0,18 mmol) y  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,03 g, 0,94 mmol) en THF/metanol (1:1) (8 mL)/agua (1 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 97 %, sólido amarillo).

- Etapa 3. Síntesis del compuesto 1205: se mezcló (2S,4R)-1-(4'-(1-(2-Etil-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidropirrolidina-2-ácido carboxílico (0,10 g, 0,18 mmol), cloruro de amonio (0,02 g, 0,55 mmol), HATU (0,20 g, 0,55 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,36 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %) y se concentró. El compuesto obtenido se disolvió en solvente, se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,01 g, 14 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,30 - 7,54 (m, 5 H), 6,89 (d, 2 H,  $J$  = 8,7 Hz), 6,23 (s, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 4,42 (m, 1 H), 3,60 - 3,76 (m, 3 H), 3,53 - 3,55 (m, 1 H), 2,92 - 3,15 (m, 2 H), 2,01 - 2,63 (m, 7 H), 1,46 - 1,76 (m, 8 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H), 0,88 (t, 6 H,  $J$  = 7,5 Hz); **MS** (ESI) m/z 544,3 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Síntesis del compuesto 1206: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



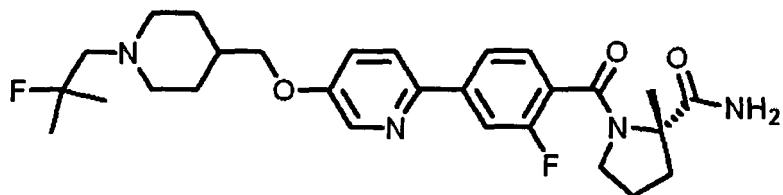
- Etapa 1. (S)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 8 (0,20 g, 0,49 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,10 g, 0,74 mmol), HATU (0,37 g, 0,98 mmol) y DIPEA (0,17 mL, 0,98 mmol) en DMF (15 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 h. De la mezcla de reacción, el solvente se extrajo bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro plástico para eliminar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,13 g, 52 %) como sólido amarillo.

- Etapa 2. (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (S)-Metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,16 g, 0,32 mmol) y  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,06 g, 1,62 mmol) en THF/MeOH (1 :1) (16 mL)/agua (4 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,16 g, 99 %) como sólido amarillo.

- Etapa 3. Síntesis del compuesto 1206: se mezcló (S)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,16 g, 0,32 mmol), cloruro de amonio (0,05 g, 0,97 mmol), HATU (0,36 g, 0,97 mmol) y DIPEA (0,11 mL, 0,64 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de  $\text{NaCl}$  saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,05 g, 30 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 8,44 (s, 2 H), 8,19 (dd, 1 H,  $J$  = 8,0, 1,5 Hz), 8,09 (dd, 1 H,  $J$  = 11,1, 1,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, 7,5 Hz), 7,06 (s, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 3,94 (d, 2 H,  $J$  = 6,0 Hz), 3,44 - 3,48 (m, 2 H), 2,94 - 3,00 (m, 2 H), 2,58 - 2,63 (m, 1 H), 2,46 - 2,40 (m, 2 H), 2,16 - 2,19 (m, 2 H), 1,76 - 2,15 (m, 9 H), 1,42 - 1,48 (m, 2 H), 1,38 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H); **MS** (ESI) m/z 516,2 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Síntesis del compuesto 1207: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



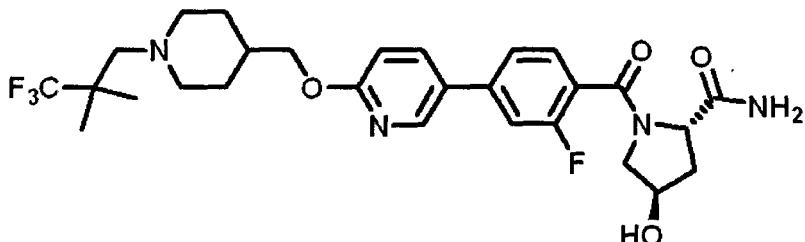
Etapa 1. (S)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 23 (1,00 g, 2,47 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,70 g, 4,94 mmol), EDC (0,94 g, 4,94 mmol), HOBr (0,66 g, 4,94 mmol) y DIPEA (0,87 mL, 4,94 mmol) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,88 g, 67 %) como sólido blanco.

Etapa 2. (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-Metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,60 g, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL)/metanol (6 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,23 g, 5,66 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (2 mL) y una solución acuosa de HCl 1 N (1 mL) y posteriormente se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,31 g, 53 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1207: se disolvió (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,31 g, 0,60 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (0,32 g, 6,01 mmol), HATU (0,45 g, 1,203 mmol) y DIPEA (0,21 mL, 1,20 mmol) en DMF (10 mL) a 80 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 14 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 %~10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,15 g, 48 %) como sólido marrón.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,33 (brs, 1 H), 7,89 - 7,79 (m, 3 H), 7,59 - 7,55 (m, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 1 H), 4,04 - 4,02 (m, 2 H), 3,80 - 3,77 (m, 2 H), 3,62 - 3,56 (m, 2 H), 3,50 - 3,45 (m, 2 H), 3,24 - 3,17 (m, 2 H), 2,36 - 2,30 (m, 1 H), 2,20 - 2,00 (m, 6 H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,78 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 515,2 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1208: (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 17 (0,20 g, 0,44 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,16 g, 0,88 mmol), EDC (0,16 g, 0,88 mmol), HOBr (0,11 g, 0,88 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,88 mmol) en diclorometano (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,13 g, 50 %) como sólido blanco.

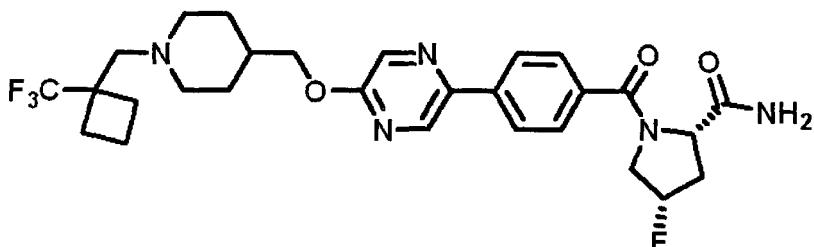
Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (2S,4R)-Metil 1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,13 g, 0,22 mmol) en

5 tetrahidrofurano (6 mL)/MeOH (6 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,04 g, 1,11 mmol) y se procedió a la agitación a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (2 mL) y una solución acuosa de HCl 2 M (1 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,12 g, 98 %) como sólido blanco.

10 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1208: se mezcló (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,12 g, 0,22 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (0,11 g, 2,20 mmol), HATU (0,16 g, 0,44 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,44 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,08 g, 64 %) como sólido blanco.

15 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 - 8,57 (m, 1 H), 8,12 - 8,11 (m, 1 H), 7,67 (d, 1 H, J = 11,6 Hz), 7,63 - 7,60 (m, 1 H), 7,56 - 7,54 (m, 1 H), 7,46 (s, 0,7 H), 7,21 (s, 0,2 H), 7,02 (s, 0,7 H), 6,94 - 6,91 (m, 1 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,18 (m, 0,3 H), 5,04 (d, 0,7 H, J = 3,2 Hz), 4,51 - 4,43 (m, 1 H), 4,36 - 4,28 (m, 1 H), 4,17 (d, 2 H, J = 6,2 Hz), 3,59 - 3,57 (m, 1 H), 3,19 - 3,16 (m, 1 H), 2,80 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,38 (s, 2 H), 2,36 - 2,22 (m, 2 H), 2,28 - 2,16 (m, 1 H), 1,97 - 1,90 (m, 1 H), 1,71 (d, 3 H, J = 11,2 Hz), 1,38 - 1,33 (m, 2 H), 1,08 (s, 6 H); **MS** (ESI) m/z 567,2 (M<sup>+</sup> + H).

20 Síntesis del compuesto 1209: (2S,4S)-4-fluoro-1-(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida



F

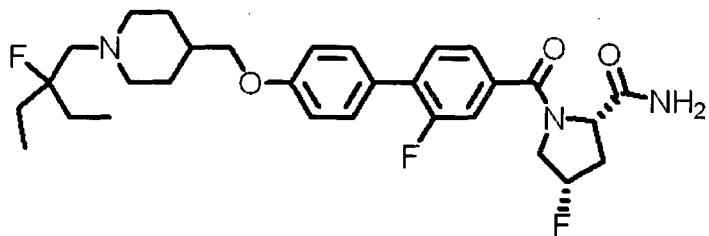
25 Etapa 1. (2S,4S)-metil 4-fluoro-1-(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 3 (0,10 g, 0,22 mmol), HATU (0,16 g, 0,44 mmol) y DIPEA (0,19 mL, 1,11 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió (2S,4S)-metil 4-fluoropirrolidina-2-carboxilato (0,06 g, 0,44 mmol) y la misma se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,07 g, 54 %) como sólido amarillo pálido.

30 Etapa 2. (2S,4S)-4-fluoro-1-(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (2S,4S)-Metil 4-fluoro-1-(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxilato (0,07 g, 0,12 mmol) y LiOH (0,01 g, 0,60 mmol) en THF (3 mL)/H<sub>2</sub>O (1 mL)/metanol (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (10 mL), se agitó y después se le añadió HCl 1 N. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,06 g, 87 %) como sólido blanco.

35 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1209: se mezcló (2S,4S)-4-Fluoro-1-(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-ácido carboxílico (0,06 g, 0,10 mmol), HATU (0,08 g, 0,21 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,53 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,02 g, 0,53 mmol), se la agitó a 60 °C durante 12 horas y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %) y se concentró. El compuesto obtenido se disolvió en solvente, se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 58 %) como sólido blanco.

40 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,00 - 7,99 (m, 2 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 5,32 - 5,19 (m, 1 H), 5,03 - 5,01 (m, 1 H), 4,24 (d, 2 H, J = 6,3 Hz), 4,01 - 3,93 (m, 1 H), 3,44 - 2,93 (m, 1 H), 2,59 - 2,22 (m, 7 H), 2,13 - 1,80 (m, 7 H), 1,51 - 1,26 (m, 5 H); **MS** (ESI) m/z 565 (M<sup>+</sup> + H).

45 Síntesis del compuesto 1210: (2S,4S)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



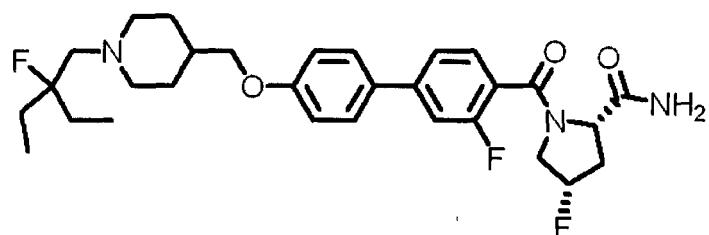
Etapa 1. (2S,4S)-metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 10 (0,10 g, 0,23 mmol), (2S,4S)-metil 4-fluoropirrolidina-2-carboxilato (0,05 g, 0,34 mmol), HATU (0,17 g, 0,46 mmol) y DIPEA (0,08 mL, 0,46 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro plástico acoplado con un cartucho de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para eliminar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,10 g, 83 %) como aceite amarillo.

Etapa 2. (2S,4S)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (2S,4S)-Metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxilato (0,10 g, 0,19 mmol) y LiOH ·H<sub>2</sub>O (0,04 g, 0,96 mmol) en THF/metanol (1:1) (8 mL)/agua (1 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (20 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,08 g, 80 %) como sólido amarillo.

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1210: se mezcló (2S,4S)-1-(4'-(1-(2-Etil-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-ácido carboxílico (0,08 g, 0,15 mmol), cloruro de amonio (0,02 g, 0,46 mmol), HATU (0,17 g, 0,46 mmol) y DIPEA (0,05 mL, 0,31 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %) y se concentró. El compuesto obtenido se disolvió en solvente, se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,01 g, 11 %) como sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 - 7,63 (m, 5 H), 6,97 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 5,62 - 6,71 (m, 1 H), 5,00 - 5,02 (m, 1 H), 5,00 - 5,02 (m, 1 H), 3,93 - 4,02 (m, 1 H), 3,86 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 3,59 - 3,81 (m, 1 H), 3,27 - 2,16 (m, 7 H), 1,51 - 1,88 (m, 11 H), 0,91 (t, 6 H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 546,2 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1211: (2S,4S)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4S)-metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 12 (0,10 g, 0,23 mmol), (2S,4S)-metil 4-fluoropirrolidina-2-carboxilato (0,05 g, 0,34 mmol), HATU (0,17 g, 0,46 mmol) y DIPEA (0,08 mL, 0,46 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro plástico acoplado con un cartucho de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para eliminar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,10 g, 83 %) como aceite amarillo.

Etapa 2. (2S,4S)-metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-hidropirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (2S,4S)-Metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxilato (0,12 g, 0,21 mmol) y LiOH ·H<sub>2</sub>O (0,05 g, 1,07 mmol) en THF/metanol (1:1) (8 mL)/agua (1 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (20 mL). El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración y secado para obtener el compuesto deseado (0,09 g, 76 %) como sólido amarillo.

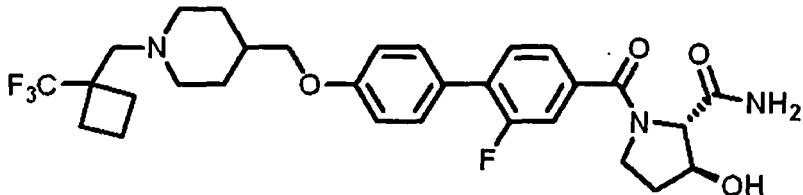
Etapa 3. Síntesis del compuesto 1211: se mezcló (2S,4S)-Metil 1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-ácido carboxílico (0,09 g, 0,16 mmol), cloruro de amonio (0,02 g, 0,49 mmol), HATU (0,18 g, 0,49 mmol) y DIPEA (0,05 mL, 0,32 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó

5 mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %) y se concentró. El compuesto obtenido se disolvió en solvente, se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (14 mg, 15 %) como sólido blanco.

10 **1H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 - 7,51 (m, 5 H), 6,97 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz), 6,65 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 4,99 (d, 2 H, *J* = 9,8 Hz), 3,81 - 3,90 (m, 2 H), 3,59 - 3,72 (m, 1 H), 2,88 - 3,10 (m, 2 H), 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 2,15 - 2,42 (m, 6 H), 1,54 - 1,96 (m, 10 H), 0,90 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); **MS** (ESI) m/z 546,3 (M<sup>+</sup> + H).

15 Síntesis del compuesto 1220: (2S,3S)-1-(2-fluoro-4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida

15

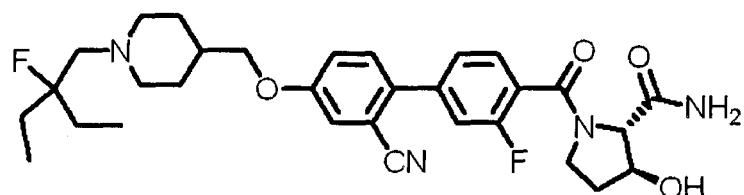


20 se mezcló el Paso intermedio 2 (0,15 g, 0,32 mmol), HATU (0,24 g, 0,64 mmol) y DIPEA (0,28 mL, 1,61 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla, se añadió (2S,3S)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (0,08 g, 0,64 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 65 %) y se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) para obtener el compuesto deseado (0,07 g, 38 %) como sólido amarillo pálido.

25 **1H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44 - 7,28 (m, 5 H), 6,91 - 6,87 (m, 2 H), 3,84 - 3,82 (m, 2 H), 3,76 - 3,65 (m, 2 H), 3,15 - 3,11 (m, 3 H), 2,81 - 2,62 (brs, 2 H), 2,37 - 2,29 (m, 2 H), 2,25 - 2,15 (m, 3 H), 2,11 - 1,69 (m, 11 H); **MS** (ESI) m/z 578 (M<sup>+</sup> + H).

30 Síntesis del compuesto 1229: (2S,3S)-1-(2'-ciano-4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida

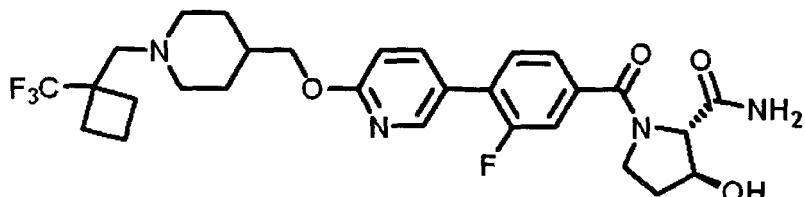
35



40 se mezcló el Paso intermedio 13 (0,07 g, 0,15 mmol), (2S,3S)-3-hidropirrolidina-2-carboxamida (0,03 g, 0,23 mmol), HATU (0,17 g, 0,46 mmol) y DIPEA (0,04 g, 0,30 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,05 g, 55 %) como aceite amarillo.

45 **1H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (t, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,24 - 7,26 (m, 1 H), 7,20 - 7,21 (m, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,62 - 4,64 (m, 2 H), 3,84 (d, 2 H, *J* = 6,1 Hz), 3,63 - 3,67 (m, 2 H), 3,10 - 3,13 (m, 2 H), 2,67 - 2,69 (m, 3 H), 2,13 - 2,23 (m, 4 H), 2,01 - 2,08 (m, 1 H), 1,91 - 1,94 (m, 3 H), 1,79 - 1,82 (m, 4 H), 1,71 - 1,75 (m, 2 H), 0,89 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); **MS** (ESI) m/z 569,2 (M<sup>+</sup> + H).

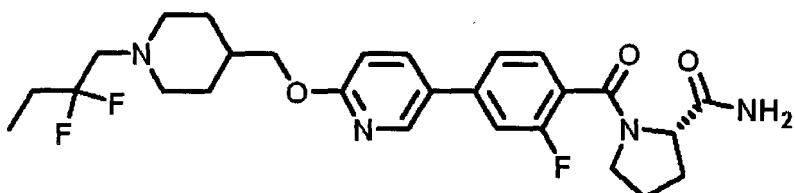
50 Síntesis del compuesto 1235: (2S,3S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se mezcló el Paso intermedio 5 (0,07 g, 0,15 mmol), EDC (0,05 g, 0,30 mmol), HOBr (0,04 g, 0,30 mmol) y DIPEA (0,13 mL, 0,75 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla, 5 se añadió (2S,3S)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (0,03 g, 0,30 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro plástico acoplado con un cartucho de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico para eliminar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró bajo presión reducida. El 10 concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 0 % a 65 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 56 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 - 8,36 (m, 1 H), 7,95 - 7,93 (m, 1 H), 7,62 - 7,51 (m, 3 H), 6,95 - 6,93 (m, 1 H), 4,48 - 4,23 (m, 3 H), 3,76 - 3,73 (m, 2 H), 3,65 - 3,61 (m, 3 H), 3,23 - 3,21 (m, 2 H), 2,51 - 2,47 (m, 2 H), 2,32 - 2,12 (m, 13 H); **MS** (ESI) m/z 579 (M<sup>+</sup> + H).

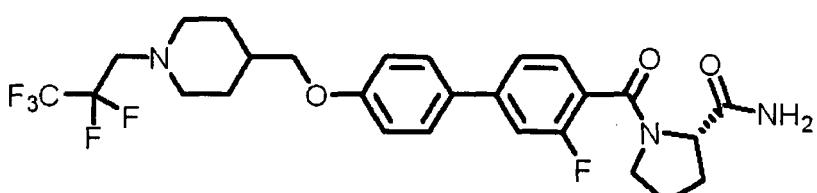
Síntesis del compuesto 1238: (S)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-3-yl)-2-fluorobenzoyl)pirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 20 (0,04 g, 0,09 mmol), (S)-pirrolidina-2-carboxamida (0,02 g, 0,18 mmol), EDC (0,03 g, 0,18 mmol), HOBr (0,02 g, 0,18 mmol) y DIPEA (0,03 mL, 0,18 mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 73 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 - 8,37 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 1 H), 7,41 - 7,39 (m, 1 H), 7,31 - 7,28 (m, 1 H), 6,93 (brs, 1 H), 6,85 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 5,59 (brs, 1 H), 4,84 - 4,81 (m, 1 H), 4,21 (d, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,58 - 3,52 (m, 1 H), 3,47 - 3,41 (m, 1 H), 3,06 - 3,03 (m, 2 H), 2,79 - 2,72 (m, 2 H), 2,50 - 2,46 (m, 1 H), 2,32 (brs, 2 H), 2,16 - 1,83 (m, 8 H), 1,51 - 1,26 (m, 2 H), 1,05 - 1,01 (m, 3 H); **MS** (ESI) m/z 567,2 (M<sup>+</sup> + H).

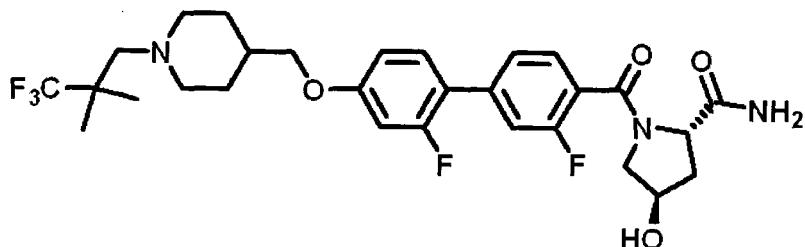
Síntesis del compuesto 1239: (S)-1-(3-fluoro-4-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)piperidina-4-yl)metoxy)biphenyl-4-yl)-2-fluorobenzoyl)pirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 21 (0,05 g, 0,10 mmol), (S)-pirrolidina-2-carboxamida (25 mg, 0,21 mmol), HATU (0,08 g, 0,21 mmol) y DIPEA (0,03 mL, 0,21 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 5 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (24 mg, 39 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 - 7,41 (m, 4 H), 7,32 - 7,29 (m, 1 H), 7,00 - 6,95 (m, 3 H), 5,52 (m, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,11 (m, 4 H), 2,50 - 2,46 (m, 3 H), 2,13 - 2,06 (m, 2 H), 1,93 - 1,89 (m, 4 H), 1,80 - 1,52 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 558,2 (M<sup>+</sup> + H).

5 Síntesis del compuesto 1240: (2S,4R)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



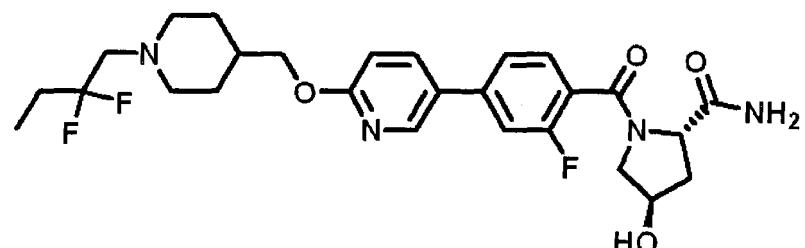
10 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2',3-difluoro-4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 18 (0,20 g, 0,42 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,15 g, 0,84 mmol), EDC (0,16 g, 0,84 mmol), HOBt (0,11 g, 0,84 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,84 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,14 g, 55 %) como sólido blanco.

20 Etapa 2. se disolvió (2S,4R)-metil 1-(2',3-difluoro-4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,14 g, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL)/metanol (6 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,05 g, 1,18 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. 25 El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,11 g, 79 %, sólido blanco).

30 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1240: se disolvió (2S,4R)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,11 g, 0,18 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (0,02 g, 0,37 mmol), HATU (0,14 g, 0,37 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,37 mmol) en DMF (10 mL) a 80 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 14 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para de ese modo completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 18 %) como sólido blanco.

35 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 - 7,41 (m, 1 H), 7,38 - 7,28 (m, 3 H), 7,13 (brs, 1 H), 6,79 - 6,70 (m, 2 H), 5,72 - 5,69 (m, 1 H), 5,00 - 4,97 (m, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 3,83 (d, 2 H, J = 5,5 Hz), 3,80 - 3,69 (m, 1 H), 3,48 - 3,45 (m, 1 H), 2,90 - 2,84 (m, 1 H), 2,67 - 2,59 (m, 1 H), 2,42 (s, 1 H), 2,38 - 2,26 (m, 3 H), 1,80 - 1,62 (m, 5 H), 1,43 - 1,40 (m, 2 H), 1,30 (s, 1 H), 1,13 (s, 6 H); **MS** (ESI) m/z 584,2 (M<sup>+</sup> + H).

40 Síntesis del compuesto 1241: (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



45 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 20 (0,13 g, 0,32 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,11 g, 0,63 mmol), EDC (0,12 g, 0,63 mmol), HOBt (0,08 g, 0,63 mmol) y DIPEA (0,11 mL, 0,63 mmol) en diclorometano (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma

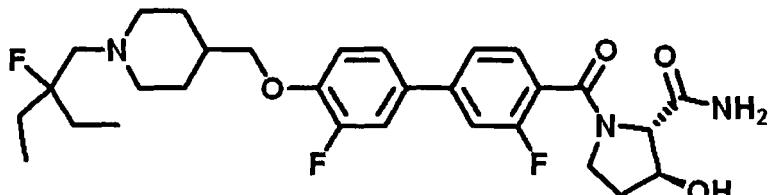
temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,11 g, 66 %) como sólido blanco.

5 Etapa 2. (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S, 4R)-Metil 1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,11 g, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL)/metanol (6 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,04 g, 1,00 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,08 g, 74 %, sólido blanco).

10 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1241: se disolvió (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,08 g, 0,14 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (0,01 g, 0,29 mmol), HATU (0,11 g, 0,29 mmol) y DIPEA (0,05 mL, 0,29 mmol) en DMF (10 mL) a 80 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 14 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 26 %) como sólido blanco.

15 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 - 8,42 (m, 1 H), 8,03 - 8,00 (m, 1 H), 7,62 - 7,48 (m, 3 H), 6,93 - 6,89 (m, 1 H), 4,76 - 4,72 (m, 0,8 H), 4,45 - 4,44 (m, 1,2 H), 4,21 - 4,18 (m, 2 H), 3,79 - 3,75 (m, 1 H), 3,39 - 3,36 (m, 1 H), 3,04 - 3,01 (m, 2 H), 2,76 - 2,68 (m, 2 H), 2,37 - 2,35 (m, 1 H), 2,29 - 2,14 (m, 3 H), 2,02 - 1,91 (m, 2 H), 1,83 - 1,80 (m, 3 H), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,04 - 1,00 (m, 3 H); **MS** (ESI) 535,1 m/z (M<sup>+</sup> + H).

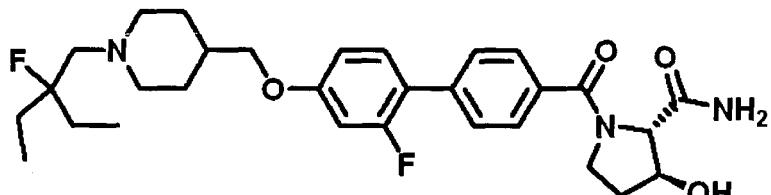
20 Síntesis del compuesto 1244: (2S,3S)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3,3'-difluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



25 se disolvió el Paso intermedio 15 (0,17 g, 0,37 mmol), EDC (0,14 g, 0,75 mmol), HOBr (0,10 g, 0,75 mmol) y DIPEA (0,14 g, 1,13 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió (2S,3S)-3-hidroxipirrolidina- 2-carboxamida (0,07 g, 0,56 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 2 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,08 g, 37 %) como sólido blanco.

30 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,53 (m, 1 H), 7,46 (m, 4 H), 7,17 (m, 1 H), 4,49 - 4,23 (m, 2 H), 3,97 (m, 2 H), 3,90 (m, 1 H), 3,09 (m, 2 H), 2,58 (m, 2 H), 2,23 (m, 3 H), 1,77 (m, 4 H), 1,69 (m, 4 H), 1,53 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 0,92 (t, 6 H, J = 7,5 Hz); **MS** (ESI) 562,3 m/z (M<sup>+</sup> + H).

35 Síntesis del compuesto 1245: (2S,3S)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2'-fluorobifenilcarbonilatenil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida

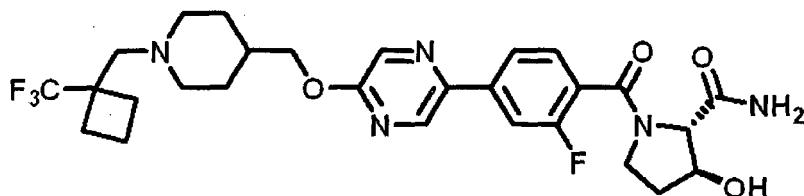


40 50 se disolvió el Paso intermedio 16 (0,13 g, 0,30 mmol), EDC (0,11 g, 0,60 mmol), HOBr (0,08 g, 0,60 mmol) y DIPEA (0,11 g, 0,90 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió (2S,3S)-3-

hidroxipirrolidina-2-carboxamida (0,05 g, 0,45 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 2 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,07 g, 42 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,64 (m, 4 H), 7,41 (m, 2 H), 6,82 (m, 1 H), 4,60 - 4,21 (m, 2 H), 3,86 (m, 3 H), 3,73 (m, 2 H), 3,05 (m, 2 H), 2,54 - 2,48 (m, 2 H), 2,17 (m, 3 H), 1,77 - 1,64 (m, 8 H), 1,43 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H), 0,89 (t, 6 H,  $J$  = 7,5 Hz); **MS** (ESI) m/z 544,2 m/z ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

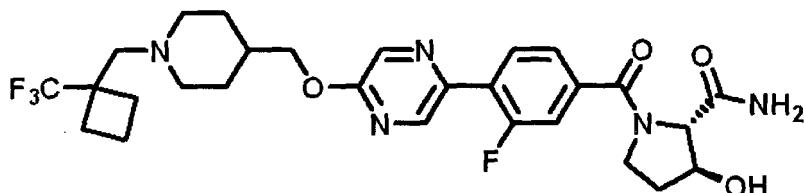
Síntesis del compuesto 1249: (2S,3S)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se mezcló el Paso intermedio 4 (0,06 g, 0,12 mmol), EDC (0,04 g, 0,25 mmol), HOBr (0,03 g, 0,25 mmol) y DIPEA (0,11 mL, 0,64 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla, se añadió (2S,3S)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (0,03 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-  $\text{HCO}_3$  MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 56 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (m, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 7,74 - 7,70 (m, 2 H), 7,55 - 7,51 (m, 1 H), 4,53 - 4,51 (m, 2 H), 4,26 - 4,24 (m, 3 H), 3,62 - 3,48 (m, 6 H), 2,81 - 2,78 (m, 5 H), 2,40 - 1,82 (m, 9 H); **MS** (ESI) m/z 580 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

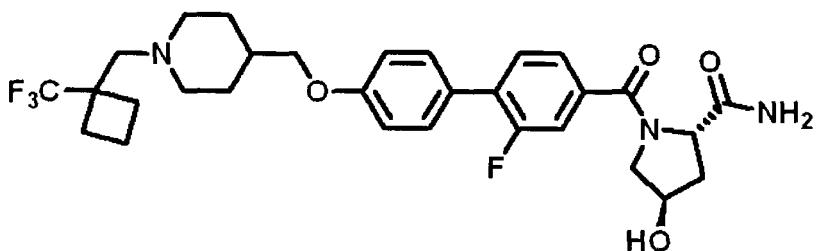
Síntesis del compuesto 1253: (2S,3S)-1-(3-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 7 (0,05 g, 0,10 mmol), EDC (0,04 g, 0,21 mmol), HOBr (0,02 g, 0,21 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,53 mmol) en DMF (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla, se añadió (2S,3S)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (0,02 g, 0,21 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-  $\text{HCO}_3$  MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 48 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,64 (m, 1 H), 8,36 - 8,35 (m, 1 H), 8,07 - 8,05 (m, 1 H), 7,58 - 7,53 (m, 2 H), 4,67 - 4,45 (m, 3 H), 4,32 (d, 2 H,  $J$  = 6,0 Hz), 3,76 - 3,73 (m, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 3,04 - 3,01 (m, 2 H), 2,75 - 2,45 (m, 2 H), 2,34 - 2,32 (m, 2 H), 2,24 - 2,17 (m, 3 H), 2,06 - 1,94 (m, 6 H), 1,63 - 1,60 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 580,3 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Síntesis del compuesto 1255: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-((1-((1-trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



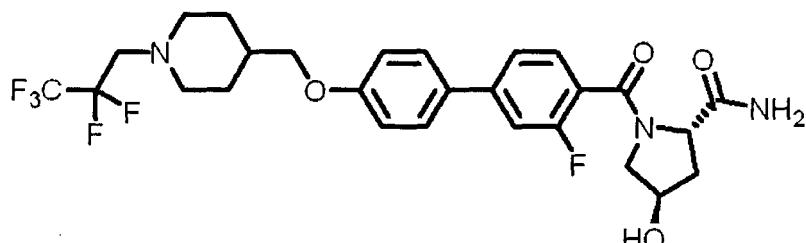
Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)biphenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 2 (0,07 g, 0,15 mmol), EDC (0,05 g, 0,30 mmol), HOBT (0,04 g, 0,30 mmol) y DIPEA (0,13 mL, 0,75 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla, se añadió (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,05 g, 0,30 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,06 g, 67 %) como sólido blanco.

Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)biphenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (2S,4R)-Metil 1-(2-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)biphenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,06 g, 0,10 mmol) en THF (3 mL)/H<sub>2</sub>O (1 mL)/metanol (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma, se añadió LiOH (0,01 g, 0,50 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,03 g, 54 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1255: se mezcló (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)biphenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,03 g, 0,05 mmol), EDC (0,02 g, 0,11 mmol), HOBT (0,01 g, 0,11 mmol) y DIPEA (0,04 mL, 0,27 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas y se le añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,01 g, 0,27 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,01 g, 37 %) como sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,60 - 7,48 (m, 5 H), 7,36 - 7,28 (m, 2 H), 5,07 - 4,91 (m, 3 H), 4,77 - 4,44 (m, 1 H), 3,93 - 3,83 (m, 3 H), 3,78 - 3,66 (m, 1 H), 3,20 - 3,13 (m, 2 H), 2,41 - 2,13 (m, 8 H), 1,99 - 1,97 (m, 2 H), 1,91 - 1,68 (m, 5 H); MS (ESI) m/z 578,1 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1256: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-yl)methoxy)biphenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(3-fluoro-4-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-yl)methoxy)biphenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 21 (0,10 g, 0,21 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (79 mg, 0,43 mmol), HATU (0,16 g, 0,43 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,43 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; etil acetato/hexano = 5 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,12 g, 94 %) como aceite incoloro.

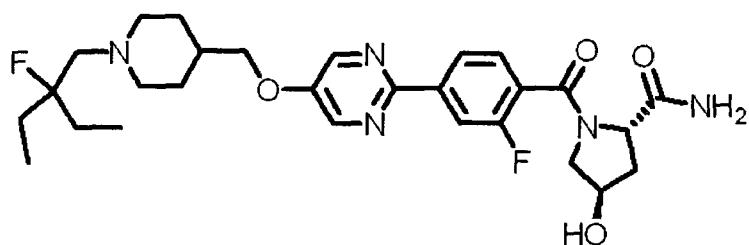
Etapa 2. (2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(3-fluoro-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,12 g, 0,20 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (17 mg, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL)/agua (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,11 g, 93 %, sólido blanco).

10 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1256: se disolvió (2S,4R)-1-(3-Fluoro-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,11 g, 0,19 mmol), cloruro de amonio (0,02 g, 0,38 mmol), EDC (0,05 g, 0,28 mmol), HOBt (39 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (0,04 g, 0,38 mmol) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 14 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 27 %) como sólido blanco.

15

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 7,48 - 7,44 (m, 3 H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 7,29 - 7,22 (m, 1 H), 6,92 - 6,89 (m, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 3,82 (m, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,33 - 3,29 (m, 6 H), 2,77 (m, 2 H), 2,26 (m, 2 H), 1,89 - 1,86 (m, 3 H); **MS (ESI)** m/z 574,1 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1257: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)-2-fluorobenzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



30 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 14 (0,30 g, 0,69 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,18 g, 1,03 mmol), HOBT (0,18 g, 1,38 mmol), EDC (0,26 g, 1,38 mmol) y DIPEA (0,24 mL, 1,38 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,26 g, 67 %) como sólido blanco.

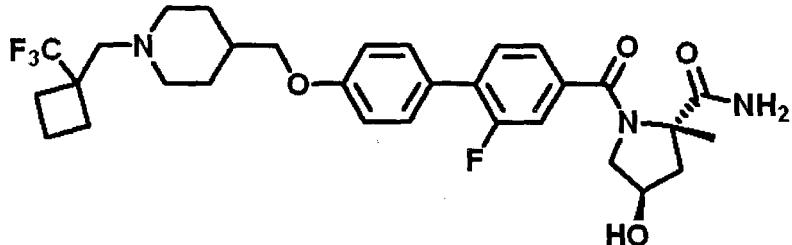
40 Etapa 2. (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)pirimidina-2-yl)-2-fluorobenzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)pirimidina-2-yl)-2-fluorobenzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,26 g, 0,46 mmol) y LiOH (0,05 g, 2,31 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL)/metanol (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,24 g, 94 %, aceite amarillo).

45 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1257: se disolvió (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-Etil2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,30 g, 0,54 mmol), cloruro de amonio (0,08 g, 1,64 mmol), HOBt (0,14 g, 1,09 mmol), EDC (0,21 g, 1,09 mmol) y DIPEA (0,18 mL, 1,09 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,10 g, 33 %) como sólido amarillo.

50

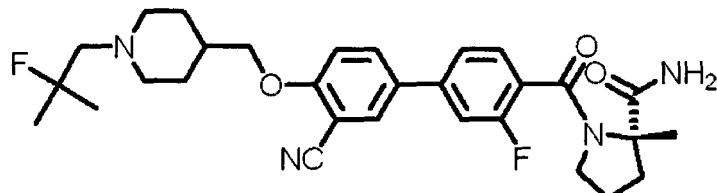
55 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 - 8,59 (m, 2 H), 8,14 - 8,28 (m, 2 H), 7,41 - 7,65 (m, 1 H), 4,72 - 4,76 (m, 1 H), 4,43 - 4,44 (m, 1 H), 4,04 - 4,07 (m, 2 H), 3,76 - 3,79 (m, 1 H), 3,33 - 3,38 (m, 4 H), 3,03 - 3,06 (m, 2 H), 2,46 - 2,52 (m, 2 H), 2,34 - 2,36 (m, 1 H), 2,13 - 2,19 (m, 3 H), 1,81 - 1,84 (m, 3 H), 1,66 - 1,75 (m, 4 H), 1,47 - 1,51 (m, 2 H), 0,92 (t, 6 H, J= 7,5 Hz); **MS** (ESI) m/z 546,2 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1258: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



- 5 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 2 (0,20 g, 0,43 mmol), el Paso intermedio 25 (0,10 g, 0,51 mmol), EDC (0,16 g, 0,85 mmol), HOBr (0,11 g, 0,85 mmol) y DIPEA (0,16 g, 1,28 mmol) en diclorometano (6 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,19 g, 72 %) como sólido blanco.
- 10 Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,19 g, 0,31 mmol) y Li-OH· $\text{H}_2\text{O}$  (0,02 g, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL)/metanol (5 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 8 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una pequeña cantidad de una solución acuosa de HCl 12N y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,15 g, 80 %) como sólido blanco.
- 15 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1258: se disolvió (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,15 g, 0,25 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,04 g, 0,75 mmol), EDC (0,09 g, 0,50 mmol), HOBr (0,06 g, 0,50 mmol) y DIPEA (0,09 g, 0,75 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 70 °C durante 2 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,09 g, 63 %) como sólido blanco.
- 20 **35  $^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,53 (m, 3 H), 7,42 (m, 2 H), 7,03 (d, 2 H,  $J$  = 8,8 Hz), 4,61 (s, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,90 - 3,85 (m, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 2,95 - 2,92 (m, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 2,46 (dd, 1 H,  $J$  = 12,8, 5,0 Hz), 2,24 (m, 4 H), 2,15 - 1,89 (s, 3 H), 1,82 (m, 3 H), 1,46 (m, 3 H); **MS (ESI)** m/z 592,2 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

40 Síntesis del compuesto 1259: (S)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



- 45 Etapa 1. (S)-metil 1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 9 (0,25 g, 0,58 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,21 g, 1,16 mmol), HOBr (0,15 g, 1,16 mmol), EDC (0,22 g, 1,16 mmol) y DIPEA (0,15 g, 1,16 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g;

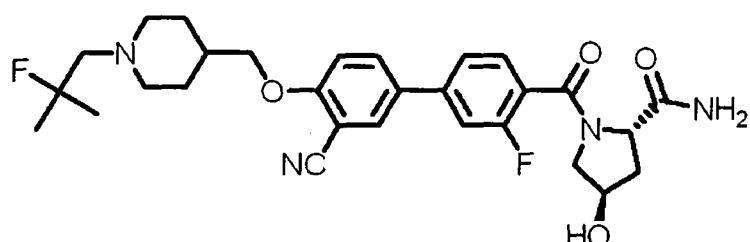
metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,22 g, 68 %) como sólido blanco.

5 Etapa 2. (S)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2- metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-Metil 1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,25 g, 0,45 mmol) y LiOH (0,05 g, 2,25 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,18 g, 73 %, aceite amarillo).

10 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1259: se disolvió (S)-1-(3'-Ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,18 g, 0,33 mmol), cloruro de amonio (0,05 g, 1,00 mmol), HOBr (0,09 g, 0,66 mmol), EDC (0,12 g, 0,66 mmol) y DIPEA (0,08 g, 0,66 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (32 mg, 17 %) como sólido blanco.

20 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 - 7,70 (m, 2 H), 7,46 (t, 1 H, *J*= 7,4 Hz), 7,30 - 7,33 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H), 6,99 - 7,01 (m, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 3,96 (d, 2 H, *J*= 6,0 Hz), 3,43 - 3,48 (m, 2 H), 3,32 - 3,34 (m, 2 H), 2,78 - 2,85 (m, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 3 H), 1,85 - 1,97 (m, 6 H), 1,77 - 1,79 (m, 5 H), 1,48 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H); **MS** (ESI) m/z 539,2 (M<sup>+</sup> + H).

25 Síntesis del compuesto 1261: (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



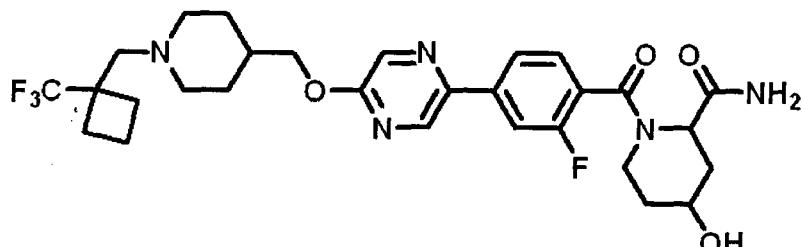
30 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 9 (0,25 g, 0,58 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,21 g, 1,16 mmol), HOBr (0,15 g, 1,16 mmol), EDC (0,22 g, 1,16 mmol) y DIPEA (0,15 g, 1,16 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,21 g, 64 %) como sólido blanco.

40 Etapa 2. (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,21 g, 0,37 mmol) y LiOH (0,05 g, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL)/metanol (16 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,15 g, 75 %, aceite amarillo).

50 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1261: se disolvió (2S,4R)-1-(3'-Ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,15 g, 0,28 mmol), cloruro de amonio (0,05 g, 0,85 mmol), HOBr (0,07 g, 0,56 mmol), EDC (0,10 g, 0,56 mmol) y DIPEA (0,07 g, 0,56 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 0 % a 30 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,01 g, 6 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 - 7,70 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H, *J* = 7,4 Hz), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,18 - 7,20 (m, 1 H), 6,98 - 7,01 (m, 1 H), 4,67 - 4,71 (m, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 3,93 - 3,95 (m, 2 H), 3,59 - 3,94 (m, 5 H), 3,27 - 3,48 (m, 4 H), 2,79 - 2,93 (m, 2 H), 2,20 - 2,26 (m, 2 H), 1,91 - 2,10 (m, 6 H), 1,40 - 1,47 (m, 6 H); **MS** (ESI) m/z 541,2 (M<sup>+</sup> + H).

5 Síntesis del compuesto 1262: 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipiperidina-2-carboxamida



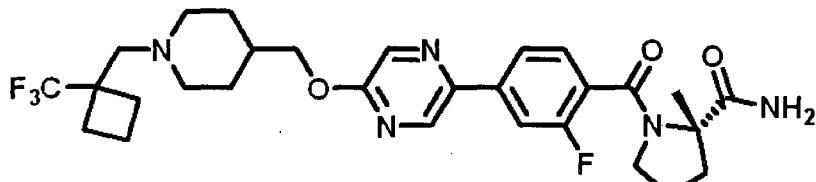
10 Etapa 1. metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipiperidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 4 (0,12 g, 0,25 mmol), metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato HCl (0,10 g, 0,51 mmol), EDC (0,09 g, 0,51 mmol), HOBr (0,06 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,51 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,07 g, 44 %) como aceite incoloro.

15 Etapa 2. 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipiperidina-2-ácido carboxílico: se disolvió metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipiperidina-2-carboxilato (0,07 g, 0,11 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,01 g, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL)/agua (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (68 mg, 99 %, sólido amarillo).

20 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1262: se disolvió 1-(2-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipiperidina-2-ácido carboxílico (68 mg, 0,11 mmol), cloruro de amonio (0,01 g, 0,22 mmol), EDC (0,04 g, 0,22 mmol), HOBr (0,03 g, 0,22 mmol) y DIPEA (0,04 mL, 0,22 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 29 %) como sólido blanco.

25 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 - 8,71 (m, 1 H), 8,32 - 8,31 (m, 1 H), 7,96 - 7,89 (m, 2 H), 7,65 - 7,42 (m, 1 H), 5,22 (m, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,80 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,15 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,60 - 2,40 (m, 3 H), 2,31 (m, 2 H), 2,18 (m, 2 H), 2,10 - 1,50 (m, 9 H); **MS** (ESI) m/z 594,1 (M<sup>+</sup> + H).

30 Síntesis del compuesto 1263: (S)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



35 Etapa 1. (S)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 4 (0,12 g, 0,25 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato HCl (0,09 g, 0,51 mmol), EDC (0,09 g, 0,51 mmol), HOBr (0,06 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,51 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se

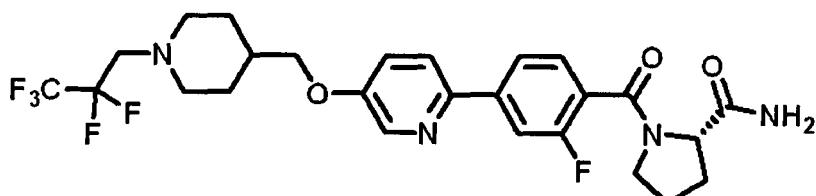
lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 5 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,13 g, 85 %) como aceite incoloro.

5 Etapa 2. (S)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-Metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidinina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,13 g, 0,21 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (18 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL)/agua (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,12 g, 94 %, sólido amarillo).

10 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1263: se disolvió (S)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,12 g, 0,20 mmol), cloruro de amonio (0,02 g, 0,41 mmol), EDC (0,08 g, 0,41 mmol), HOBt (0,05 g, 0,41 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,41 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 25 %) como sólido blanco.

15 **1H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (m, 1 H), 8,31 (m, 1 H), 7,93 - 7,86 (m, 2 H), 7,61 - 7,57 (m, 1 H), 4,30 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 2,90 - 2,84 (m, 2 H), 2,49 (m, 2 H), 2,34 (m, 3 H), 2,29 (m, 2 H), 2,28 - 1,83 (m, 8 H), 1,76 (s, 3 H), 1,60 - 1,50 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 578,2 (M<sup>+</sup> + H).

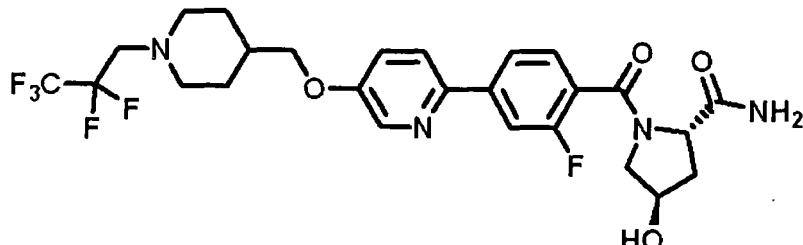
20 Síntesis del compuesto 1264: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida



25 se disolvió el Paso intermedio 24 (0,05 g, 0,10 mmol), (S)-pirrolidina-2-carboxamida (25 mg, 0,21 mmol), EDC (0,04 g, 0,21 mmol), HOBt (0,02 g, 0,21 mmol) y DIPEA (0,03 mL, 0,21 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (35 mg, 58 %) como sólido blanco.

30 **1H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (m, 1 H), 7,80 - 7,78 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 1 H), 7,33 - 7,30 (m, 1 H), 6,94 (br, 1 H), 5,54 (br, 1 H), 4,84 - 4,81 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,56 - 3,40 (m, 2 H), 3,11 (m, 4 H), 2,59 - 2,45 (m, 3 H), 2,21 - 2,04 (m, 3 H), 1,92 - 1,90 (m, 3 H), 1,62 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 559,1 (M<sup>+</sup> + H).

35 Síntesis del compuesto 1265: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



40 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 24 (0,10 g, 0,21 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato HCl (79 mg, 0,43 mmol), EDC (0,08 g, 0,43 mmol), HOBt (0,05 g, 0,43 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,43 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas y después

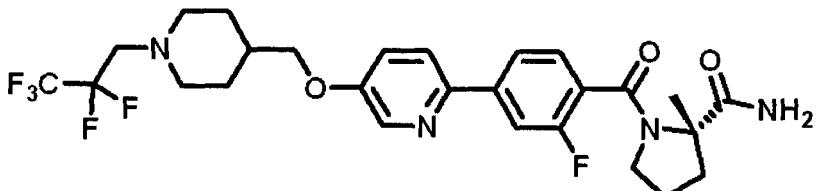
se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 5 % a 50 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,11 g, 86 %) como aceite incoloro.

Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,11 g, 0,18 mmol) y  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (16 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofuran (30 mL)/agua (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 93 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1265: se disolvió (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,10 g, 0,17 mmol), cloruro de amonio (19 mg, 0,34 mmol), EDC (0,06 g, 0,34 mmol), HOBr (0,04 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 20 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,35 (m, 1 H), 7,91 - 7,79 (m, 3 H), 7,65 - 7,61 (m, 1 H), 7,51 - 7,48 (m, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,43 - 3,27 (m, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 2,38 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,95 (m, 3 H), 1,57 (m, 2 H); **MS** (ESI)  $m/z$  575,2 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Síntesis del compuesto 1266: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



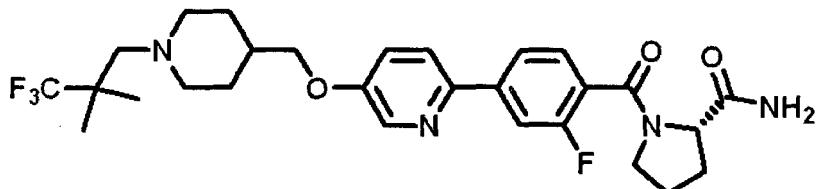
Etapa 1. (S)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 24 (0,10 g, 0,21 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato HCl (0,07 g, 0,43 mmol), EDC (0,08 g, 0,43 mmol), HOBr (0,05 g, 0,43 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,43 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 5 % a 40 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,11 g, 86 %) como aceite incoloro.

Etapa 2. (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-Metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,11 g, 0,18 mmol) y  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (16 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofuran (30 mL)/agua (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 93 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1266: se disolvió (S)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,10 g, 0,17 mmol), cloruro de amonio (19 mg, 0,34 mmol), EDC (0,06 g, 0,34 mmol), HOBr (0,04 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 20 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (m, 1 H), 7,90 - 7,80 (m, 3 H), 7,52 - 7,48 (m, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,17 - 3,02 (m, 4 H), 2,43 (m, 2 H), 2,31 (m, 1 H), 2,10 - 2,01 (m, 3 H), 1,87 (m, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 1,51 - 1,47 (m, 2 H); **MS (ESI)** m/z 574,2 (M<sup>+</sup> + H).

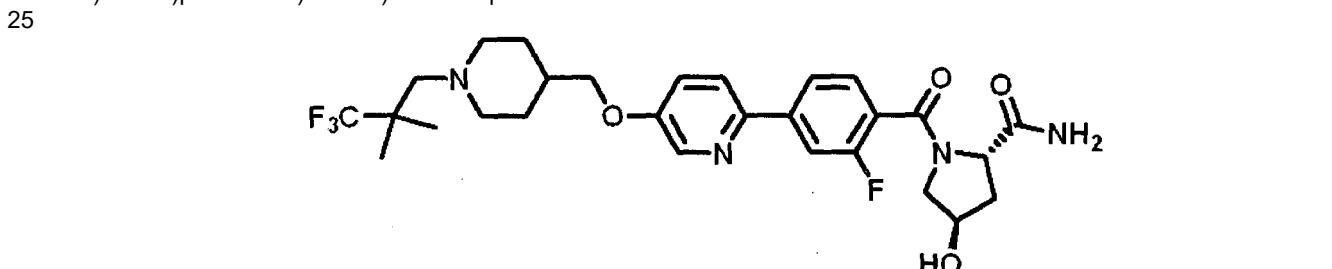
5 Síntesis del compuesto 1267: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridinina-2-il)benzoyl)pirrolidina-2-carboxamida



10 se disolvió el Paso intermedio 19 (0,05 g, 0,12 mmol), (S)-pirrolidina-2-carboxamida (0,02 g, 0,24 mmol), EDC (0,04 g, 0,24 mmol), HOBr (0,03 g, 0,24 mmol) y DIPEA (0,04 mL, 0,24 mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 63 %) como sólido blanco.

15 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, 1 H, *J* = 2.8 Hz), 7,79 - 7,76 (m, 2 H), 7,70 - 7,68 (m, 1 H), 7,53 - 7,49 (m, 1 H), 7,30 - 7,27 (m, 1 H), 6,94 (brs, 1 H), 5,53 (brs, 1 H), 4,84 - 4,82 (m, 1 H), 3,91 (d, 2 H, *J* = 6.0 Hz), 3,56 - 3,50 (m, 1 H), 3,45 - 3,39 (m, 1 H), 2,87 - 2,85 (m, 2 H), 2,50 - 2,46 (m, 1 H), 2,42 (s, 2 H), 2,38 - 2,33 (m, 2 H), 2,15 - 2,04 (m, 2 H), 1,94 - 1,90 (m, 1 H), 1,89 - 1,81 (m, 3 H), 1,48 - 1,42 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H); **MS (ESI)** m/z 551,1 (M<sup>+</sup> + H).

20 Síntesis del compuesto 1268: (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



30 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 19 (0,16 g, 0,37 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,13 g, 0,73 mmol), EDC (0,14 g, 0,73 mmol), HOBr (0,10 g, 0,73 mmol) y DIPEA (0,13 mL, 0,73 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,17 g, 80 %) como sólido blanco.

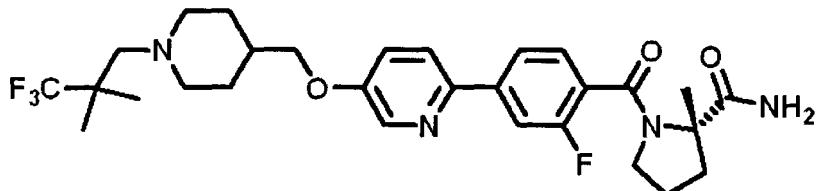
35 Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato (0,17 g, 0,29 mmol) en tetrahidrofuran (3 mL)/metanol (3 mL)/agua (1 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (0,06 g, 1,48 mmol) y después se la agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,12 g, 71 %, sólido blanco).

40 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1268: se mezcló (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-ácido carboxílico (0,12 g, 0,21 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (0,11 g, 2,16 mmol), EDC (0,08 g, 0,43 mmol), HOBr (0,05 g, 0,43 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,43 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agitó de manera adicional a 80 °C durante 14 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g;

metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,09 g, 74 %) como sólido blanco.

5 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 - 8,33 (m, 1 H), 7,90 - 7,79 (m, 3 H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,49 - 7,46 (m, 1 H), 4,75 (t, 1 H *J*= 8,4 Hz), 4,45 - 4,43 (m, 1 H), 3,98 - 3,95 (m, 2 H), 3,79 - 3,76 (m, 1 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,91 - 2,88 (m, 2 H), 2,44 (s, 2 H), 2,39 - 2,34 (m, 3 H), 2,34 - 2,14 (m, 1 H), 1,83 - 1,80 (m, 3 H), 1,49 - 1,14 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H); **MS** (ESI) m/z 567,1 (M<sup>+</sup> + H).

10 Síntesis del compuesto 1269: (S)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



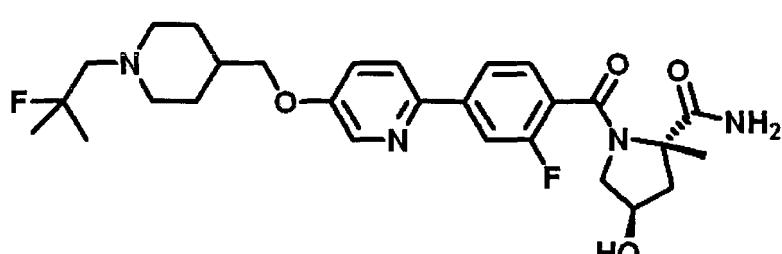
15 Etapa 1. (S)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 19 (0,20 g, 0,44 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato oxílico (0,15 g, 0,88 mmol), EDC (0,16 g, 0,88 mmol), HOBr (0,11 g, 0,88 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,88 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,21 g, 82 %) como sólido blanco.

20 Etapa 2. (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,21 g, 0,36 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,07 g, 1,81 mmol) en tetrahidrofuran (6 mL)/metanol (6 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,12 g, 58 %, sólido blanco).

25 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1269: se disolvió (S)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,12 g, 0,21 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (0,11 g, 2,12 mmol), EDC (0,08 g, 0,42 mmol), HOBr (0,05 g, 0,42 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,42 mmol) en DMF (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agitó de manera adicional a 80 °C durante 14 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,07 g, 61 %) como sólido blanco.

30 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 - 8,38 (m, 1 H), 7,78 - 7,75 (m, 2 H), 7,69 - 7,67 (m, 1 H), 7,47 (t, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 7,30 - 7,27 (m, 1 H), 7,16 (brs, 1 H), 5,41 (brs, 1 H), 3,91 (d, 2 H, *J*= 6,0 Hz), 3,53 - 3,48 (m, 2 H), 2,87 - 2,85 (m, 2 H), 2,72 - 2,64 (m, 1 H), 2,42 (s, 2 H), 2,39 - 2,33 (m, 2 H), 1,96 - 1,79 (m, 6 H), 1,66 (s, 3 H), 1,48 - 1,41 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H); **MS** (ESI) m/z 565,2 (M<sup>+</sup> + H).

35 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



40 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 32 (0,45 g, 1,11 mmol), EDC (0,42 g, 2,22 mmol), HOBr

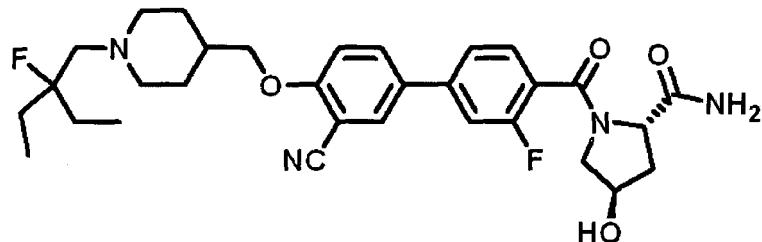
(0,30 g, 2,22 mmol) y DIPEA (0,43 g, 3,33 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió el Paso intermedio 25 (0,26 g, 1,33 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,41 g, 67 %) como sólido blanco.

Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4- hidroxi-2- metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Mét 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,40 g, 0,73 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,03 g, 1,46 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL)/metanol (6 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una pequeña cantidad de una solución acuosa de HCl 12N y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,38 g, 97 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1271: se disolvió (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,36 g, 0,67 mmol), EDC (0,26 g, 1,35 mmol), HOBr (0,18 g, 1,35 mmol) y DIPEA (0,26 g, 2,03 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,11 g, 2,03 mmol) y después se la agitó a 80 °C durante 6 horas. Y después, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (SO<sub>3</sub>H on Si) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 12 %) como sólido marrón claro.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,33 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 7,88 - 7,78 (m, 3 H), 7,53 (t, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 7,47 (dd, 1 H, *J* = 8,8, 2,9 Hz), 4,42 (m, 1 H), 3,97 (d, 2 H, *J* = 5,9 Hz), 3,75 (dd, 1 H, *J* = 11,0, 5,2 Hz), 3,42 (dd, 1 H, *J* = 10,9, 3,5 Hz), 3,05 - 3,03 (m, 2 H), 2,51 - 2,44 (m, 3 H), 2,21 - 2,15 (m, 2 H), 2,05 (dd, 1 H, *J* = 13,0, 4,1 Hz), 1,88 (s, 3H), 1,81 (m, 3 H), 1,53 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H); **MS** (ESI) *m/z* 531,2 (M<sup>+</sup> + H).

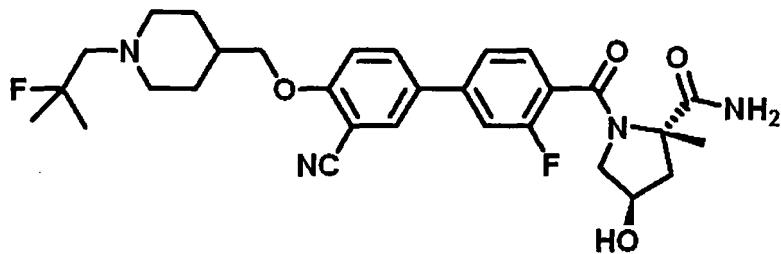
Síntesis del compuesto 1272: (2S,4R)-1-(3'-ciano-4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 22 (0,12 g, 0,26 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,08 g, 0,52 mmol), HOBr (0,07 g, 0,52 mmol), EDC (0,10 g, 0,52 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,52 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,07 g, 46 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 - 7,98 (m, 2 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,25 - 7,29 (m, 1 H), 4,72 - 4,76 (m, 1 H), 4,43 - 4,54 (m, 1 H), 4,03 - 4,05 (m, 2 H), 3,75 - 3,79 (m, 1 H), 3,35 - 3,38 (m, 1 H), 3,07 - 3,09 (m, 2 H), 2,52 - 2,58 (m, 2 H), 2,34 - 2,38 (m, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 3 H), 1,86 - 1,89 (m, 3 H), 1,67 - 1,77 (m, 4 H), 1,49 - 1,55 (m, 2 H), 0,92 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); **MS** (ESI) *m/z* 569,3 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1276: (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 9 (0,40 g, 0,93 mmol), EDC (0,35 g, 1,86 mmol), HOBT (0,25 g, 1,86 mmol) y DIPEA (0,36 g, 2,80 mmol) en diclorometano (8 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se

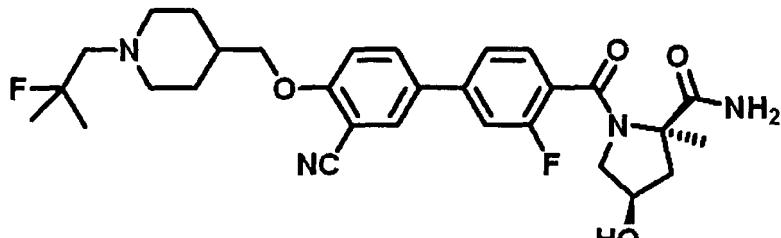
5 añadió el Paso intermedio 25 (0,21 g, 1,12 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,32 g, 60 %) como sólido blanco.

10 Etapa 2. (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-yl)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-yl)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,30 g, 0,52 mmol) y LiOH· $\text{H}_2\text{O}$  (0,02 g, 1,05 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (4 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 6 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una pequeña cantidad de una solución acuosa de HCl 12 N y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,25 g, 85 %) como sólido blanco.

15 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1276: se disolvió (2S,4R)-1-(3'-Ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-yl)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,20 g, 0,36 mmol), EDC (0,13 g, 0,72 mmol), HOBT (0,09 g, 0,72 mmol) y DIPEA (0,14 g, 1,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,05 g, 1,08 mmol) y posteriormente la misma se agitó a 80 °C durante 16 horas. Y después, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %) y se concentró mediante el paso a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE). El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 3 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 12 %) como sólido blanco.

20 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,00 (d, 1 H,  $J$  = 2,4 Hz), 7,97 (dd, 1 H,  $J$  = 10,2, 7,8 Hz), 7,59 - 7,50 (m, 3 H), 7,30 (d, 1 H,  $J$  = 8,9 Hz), 4,55 (m, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,09 - 3,06 (m, 2 H), 2,55 - 2,50 (m, 3 H), 2,21 (m, 2 H), 2,14 (m, 1 H), 1,93 (s, 3H), 1,90 - 1,86 (m, 3 H), 1,53 (m, 2 H), 1,40 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H)

25 Síntesis del compuesto 1277: (2R,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-yl)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



30 Etapa 1. (2R,4R)-metil 1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-yl)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 9 (0,40 g, 0,93 mmol), EDC (0,35 g, 1,86 mmol), HOBT (0,25 g, 1,86 mmol) y DIPEA (0,36 g, 2,80 mmol) en diclorometano (6 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se

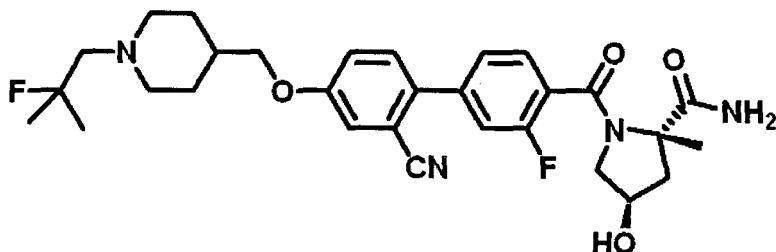
35 añadió el Paso intermedio 26 (0,21 g, 1,12 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,19 g, 35 %) como sólido blanco.

Etapa 2. (2R,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2R,4R)-metil 1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,18 g, 0,31 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,02 g, 0,63 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (4 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 8 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una pequeña cantidad de una solución acuosa de HCl 12 N y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,17 g, 96 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1277: se disolvió (2R,4R)-1-(3'-Ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,15 g, 0,27 mmol), EDC (0,10 g, 0,54 mmol), HOBT (0,07 g, 0,54 mmol) y DIPEA (0,10 g, 0,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,04 g, 0,81 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 24 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %) y se concentró mediante el paso a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE). El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 3 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 23 %) como sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 7,95 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,59 - 7,51 (m, 3 H), 7,29 (d, 1 H, J = 8,9 Hz), 4,36 (m, 1 H), 4,05 (d, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,76 - 3,72 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,07 - 3,04 (m, 2 H), 2,53 - 2,47 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,26 (m, 3 H), 1,85 (m, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,55 - 1,50 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 555,2 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1278: (2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



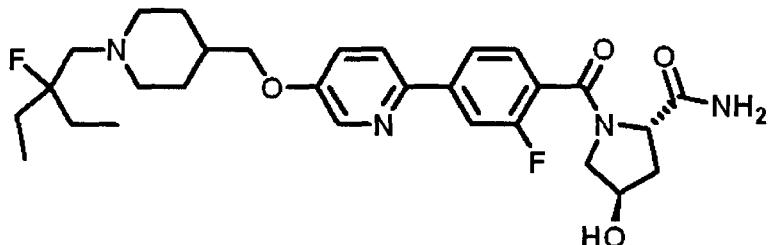
Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 6 (0,35 g, 0,81 mmol), EDC (0,31 g, 1,63 mmol), HOBT (0,22 g, 1,63 mmol) y DIPEA (0,31 g, 2,45 mmol) en diclorometano (6 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió el Paso intermedio 25 (0,19 g, 0,98 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,16 g, 34 %) como aceite amarillo.

Etapa 2. (2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-metil 1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,16 g, 0,28 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,03 g, 0,56 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (4 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 8 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una pequeña cantidad de una solución acuosa de HCl 12 N y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,15 g, 96 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1278: se disolvió (2S,4R)-1-(2'-Ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,14 g, 0,25 mmol), EDC (0,09 g, 0,50 mmol), HOBT (0,06 g, 0,50 mmol) y DIPEA (0,09 g, 0,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,04 g, 0,75 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 24 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %) y se concentró mediante el paso a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE). El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 3 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 21 %) como sólido blanco.

5 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61 - 7,53 (m, 2 H), 7,48 - 7,39 (m, 3 H), 7,33 (dd, 1 H, *J* = 8,7, 2,6 Hz), 4,45 (m, 1 H), 3,94 (d, 2 H, *J* = 5,8 Hz), 3,77 (m, 1 H), 3,47 - 3,43 (m, 1 H), 3,06 - 3,03 (m, 2 H), 2,55 - 2,46 (m, 3 H), 2,21 - 2,15 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,90 (s, 3H), 1,82 (m, 3 H), 1,52 - 1,46 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H); **MS** (ESI) m/z 555,2 (M<sup>+</sup> + H).

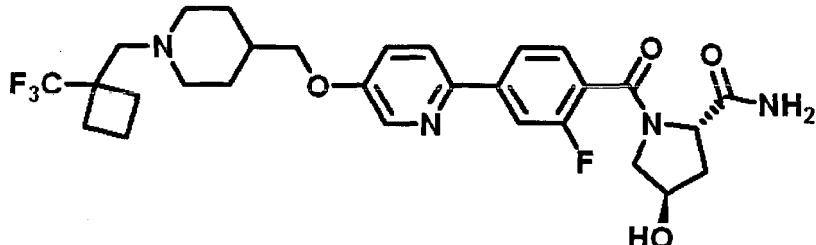
Síntesis del compuesto 1279: (2S,4R)-1-(4-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



10 se disolvió el Paso intermedio 29 (0,07 g, 0,16 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,05 g, 0,32 mmol), EDC (0,04 g, 0,32 mmol), HOBT (0,06 g, 0,32 mmol) y DIPEA (0,05 mL, 0,32 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, 15 se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 54 %) como sólido blanco.

20 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,33 - 8,35 (m, 1 H), 7,79 - 7,90 (m, 3 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 1 H), 4,72 - 4,76 (m, 1 H), 4,43 - 4,44 (m, 1 H), 3,95 - 3,98 (m, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,36 (s, 1 H), 3,02 - 3,05 (m, 2 H), 2,45 - 2,51 (m, 2 H), 2,34 - 2,39 (m, 1 H), 2,12 - 2,20 (m, 3 H), 1,66 - 2,83 (m, 7 H), 1,46 - 1,52 (m, 2 H), 0,92 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); **MS** (ESI) m/z 545,2 (M<sup>+</sup> + H).

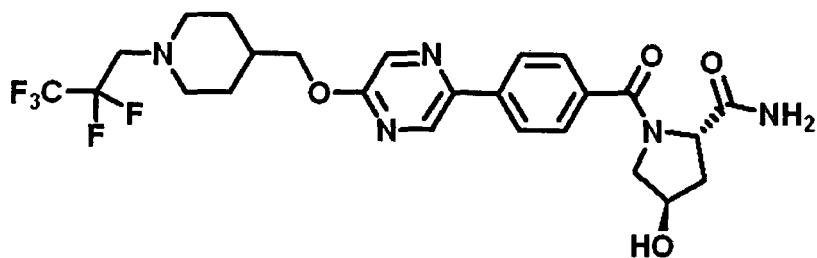
25 Síntesis del compuesto 1280: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



30 35 se mezcló el Paso intermedio 27 (0,06 g, 0,12 mmol), EDC (0,04 g, 0,25 mmol), HOBT (0,03 g, 0,25 mmol) y DIPEA (0,11 mL, 0,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla, se añadió (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,04 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 47 %) como sólido blanco.

40 45 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (m, 1 H), 7,87 - 7,75 (m, 3 H), 7,60 - 7,58 (m, 1 H), 7,47 - 7,44 (m, 1 H), 4,72 - 4,70 (m, 2 H), 4,40 (brs, 1 H), 4,00 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz), 3,72 - 3,79 (m, 2 H), 3,41 - 3,32 (m, 3 H), 2,40 - 2,27 (m, 6 H), 2,12 - 2,02 (m, 7 H), 1,79 - 1,62 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 579,2 (M<sup>+</sup> + H).

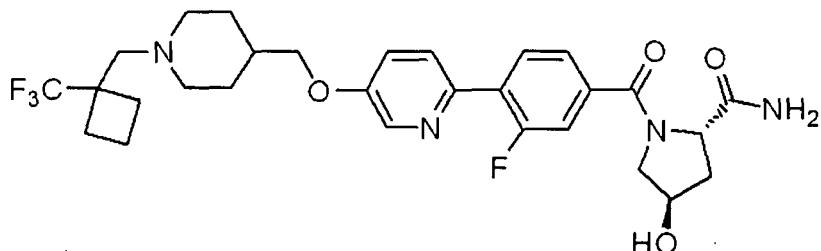
50 Síntesis del compuesto 1281: (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se mezcló el Paso intermedio 28 (0,09 g, 0,20 mmol), EDC (0,07 g, 0,40 mmol), HOBT (0,05 g, 0,40 mmol) y DIPEA (0,17 mL, 1,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla, se añadió (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,06 g, 0,40 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua (10 mL) y posteriormente se la agitó. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El material obtenido se modificó mediante chromatografía (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,09 g, 79 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,09 - 8,07 (m, 2 H), 7,78 - 7,76 (m, 2 H), 4,45 (brs, 1 H), 4,29 (d, 2 H, *J* = 6,2 Hz), 3,95 - 3,91 (m, 1 H), 3,51 (d, 1 H, *J* = 12,0 Hz), 3,23 - 3,07 (m, 5 H), 2,49 (t, 2 H, *J* = 12,0 Hz), 2,41 - 2,38 (m, 1 H), 2,20 - 2,12 (m, 1 H), 1,88 - 1,85 (m, 3 H), 1,52 - 1,49 (m, 2 H); **MS** (ESI) *m/z* 558,2 (M<sup>+</sup> + H).

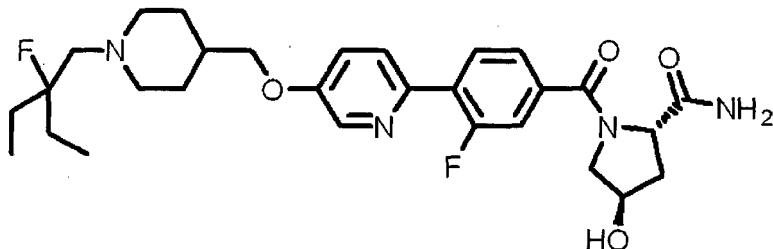
Síntesis del compuesto 1286: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)methyl)piperidina-4-yl)metoxi)piridina-2-yl)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 30 (0,08 g, 0,17 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,03 g, 0,20 mmol), HATU (0,13 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante chromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 40 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (m, 1 H), 7,97 - 7,93 (m, 1 H), 7,82 - 7,80 (m, 1 H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 4,89 - 4,73 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 3,99 - 3,89 (m, 2 H), 3,87 - 3,73 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 2,96 - 2,93 (m, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 2,39 (m, 1 H), 2,38 - 1,83 (m, 12 H), 1,59 - 1,41 (m, 2 H); **MS** (ESI) *m/z* 579,2 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1287: (2S,4R)-1-(4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxi)piridina-2-yl)-3-fluorobenzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida

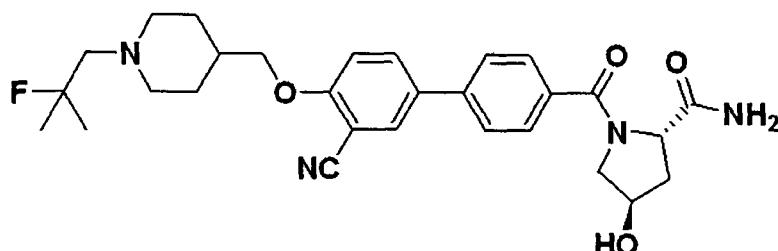


se disolvió el Paso intermedio 34 (0,07 g, 0,16 mmol), (2S,4R)-4-hidropirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,05 g, 0,32 mmol), HOBT (0,04 g, 0,32 mmol), EDC (0,06 g, 0,32 mmol) y DIPEA (0,05 mL, 0,32 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla

se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 47 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 - 8,33 (m, 1 H), 7,90 - 7,86 (m, 1 H), 7,78 - 7,76 (m, 1 H), 7,53 - 7,46 (m, 3 H), 4,70 - 4,66 (m, 1 H), 4,38 (s, 1 H), 4,02 - 4,01 (m, 2 H), 3,86 - 3,82 (m, 1 H), 3,74 - 3,71 (m, 2 H), 3,45 - 3,39 (m, 3 H), 3,18 - 3,08 (m, 2 H), 2,39 - 2,21 (m, 1 H), 2,10 - 2,06 (m, 4 H), 1,86 - 1,72 (m, 6 H), 0,96 (t, 6 H,  $J$  = 7,5 Hz); **MS** (ESI) m/z 545,2 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

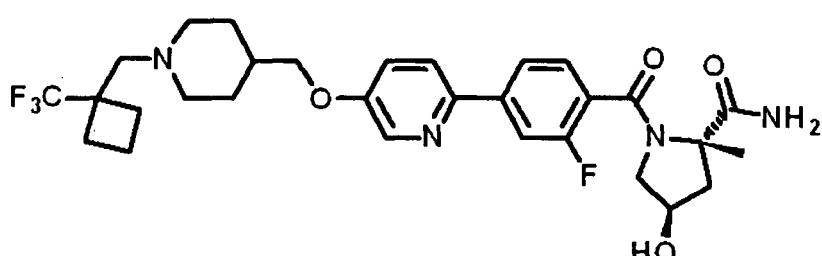
Síntesis del compuesto 1288: (2S,4R)-1-(3'-ciano-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarboxilatebonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 38 (0,07 g, 0,17 mmol), EDC (0,06 g, 0,34 mmol), HOBr (0,04 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,06 g, 0,51 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,03 g, 0,20 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo con etil acetato, se filtró a través de un filtro plástico acoplado con un cartucho de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico para eliminar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,05 g, 65 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,85 (m, 2 H), 7,71 (d, 2 H,  $J$  = 8,4 Hz), 7,61 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H,  $J$  = 6,4 Hz), 4,24 (s, 2 H), 4,01 (d, 2 H,  $J$  = 6,3 Hz), 3,87 (m, 1 H), 3,52 (d, 1 H,  $J$  = 11,2 Hz), 3,05 - 3,02 (m, 2 H), 2,52 (s, 1 H), 2,46 (s, 1 H), 2,33 (m, 1 H), 2,22 - 2,13 (m, 3 H), 1,91 - 1,85 (m, 3 H), 1,45 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H); **MS** (ESI) m/z 523,2 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Síntesis del compuesto 1290: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridinina-2-il)benzoyl)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 27 (0,30 g, 0,64 mmol), EDC (0,24 g, 1,28 mmol), HOBr (0,17 g, 1,28 mmol) y DIPEA (0,56 mL, 3,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma, se añadió (2S,4R)-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,12 g, 0,77 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,18 g, 46 %) como sólido blanco.

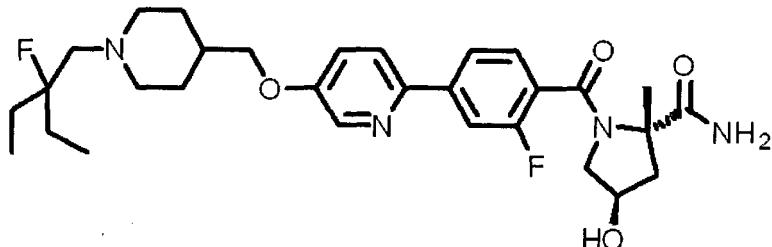
Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (2S,4R)-Metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,18 g, 0,29 mmol) y LiOH (0,03 g, 1,48 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL)/metanol (3 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción

bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió agua (25 mL) y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,15 g, 85 %) como sólido amarillo.

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1290: se mezcló (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,15 g, 0,25 mmol), EDC (0,09 g, 0,50 mmol), HOBt (0,06 g, 0,50 mmol) y DIPEA (0,22 mL, 1,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se le añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,02 g, 0,50 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 47 %) como sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s, 1 H), 7,71 - 7,63 (m, 2 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,28 - 7,25 (m, 2 H), 7,01 (brs, 1 H), 5,93 (brs, 1 H), 4,41 - 4,38 (m, 1 H), 3,90 - 3,89 (m, 2 H), 3,68 - 3,64 (m, 1 H), 3,59 - 3,58 (m, 1 H), 2,67 - 2,48 (m, 3 H), 2,27 - 2,16 (m, 3 H), 2,02 - 1,95 (m, 4 H), 1,90 - 1,17 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 593,2 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1291: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



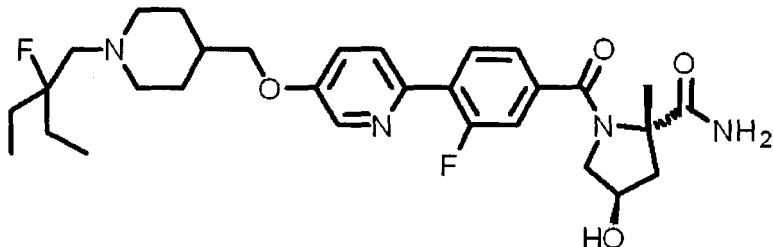
Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 29 (0,25 g, 0,57 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,22 g, 1,15 mmol), HOBt (0,15 g, 1,15 mmol), EDC (0,22 g, 1,15 mmol) y DIPEA (0,14 g, 1,15 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,22 g, 66 %) como sólido blanco.

Etapa 2. 4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-ácido fluorobenzoico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,22 g, 0,38 mmol) y LiOH (0,04 g, 1,91 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL)/metanol (12 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,20 g, 93 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1291: se disolvió 4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-ácido fluorobenzoico (0,27 g, 0,48 mmol), cloruro de amonio (0,07 g, 1,44 mmol), HOBt (0,13 g, 0,96 mmol), EDC (0,18 g, 0,96 mmol) y DIPEA (0,17 mL, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) a 80 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 12 %) como sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (d, 1 H, J = 2,8 Hz), 7,90 - 7,80 (m, 3 H), 7,57 - 7,48 (m, 2 H), 4,46 - 4,43 (m, 1 H), 4,00 - 3,98 (m, 2 H), 3,78 - 3,74 (m, 1 H), 3,46 - 3,42 (m, 1 H), 3,14 - 3,11 (m, 2 H), 2,64 - 2,58 (m, 2 H), 2,51 - 2,46 (m, 1 H), 2,38 - 2,20 (m, 1 H), 2,09 - 2,04 (m, 1 H), 1,90 - 1,85 (m, 6 H), 1,78 - 1,68 (m, 5 H), 1,54 - 1,51 (m, 2 H), 0,93 (t, 6 H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 559,2 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1292: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



5 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)-3-fluorobenzoil-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 34 (0,25 g, 0,57 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,22 g, 1,15 mmol), HOBT (0,15 g, 1,15 mmol), EDC (0,22 g, 1,15 mmol) y DIPEA (0,20 mL, 1,15 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,30 g, 90 %) como sólido blanco.

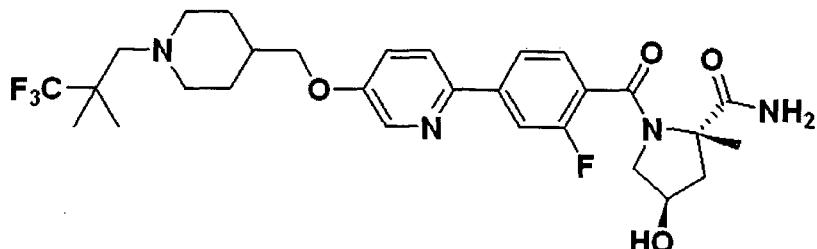
10 Etapa 2. (2S,4R)-1-(4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)-3-fluorobenzoil-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-metil 1-(4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)-3-fluorobenzoil-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,30 g, 0,52 mmol) y LiOH (0,06 g, 2,61 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (8 mL)/agua (2 mL) a 50 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,28 g, 95 %, sólido blanco).

15 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1292: se disolvió (2S,4R)-1-(4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)-3-fluorobenzoil-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,29 g, 0,51 mmol), cloruro de amonio (0,08 g, 1,55 mmol), HOBT (0,14 g, 1,03 mmol), EDC (0,19 g, 1,03 mmol) y DIPEA (0,18 mL, 1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,13 g, 44 %) como sólido blanco.

20 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,38 (d, 1 H,  $J$  = 3,0 Hz), 7,94 (t, 1 H,  $J$  = 7,9 Hz), 7,82 - 7,79 (m, 1 H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 4,48 - 4,43 (m, 1 H), 4,02 - 4,01 (m, 2 H), 3,88 - 3,84 (m, 1 H), 3,57 - 3,53 (m, 1 H), 3,33 - 3,21 (m, 2 H), 2,89 - 2,77 (m, 2 H), 2,55 - 2,42 (m, 3 H), 2,10 - 2,06 (m, 1 H), 1,97 - 1,90 (m, 6 H), 1,82 - 1,72 (m, 4 H), 1,64 - 1,61 (m, 2 H), 0,95 (t, 6 H,  $J$  = 7,5 Hz); **MS** (ESI)  $m/z$  560,2 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

25 Síntesis del compuesto 1294: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)benzoil-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida

30 40



35 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)benzoil-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 19 (0,30 g, 0,66 mmol), EDC (0,25 g, 1,32 mmol), HOBT (0,17 g, 1,32 mmol) y DIPEA (0,35, 1,98 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió el Paso intermedio 25 (0,15 g, 0,79 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 14 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante

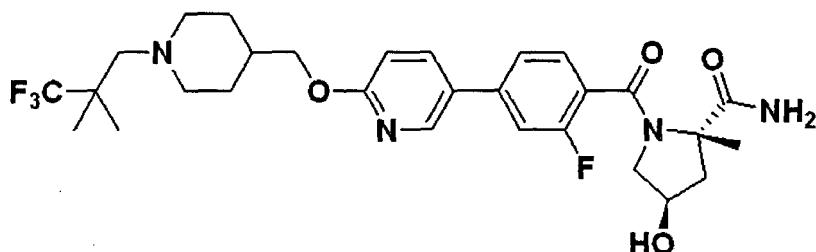
cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,25 g, 63 %) como aceite amarillo.

Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,25 g, 0,42 mmol) y  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,02 g, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (4 mL)/agua (3 mL) a 50 °C. La solución se agitó a la misma temperatura durante 8 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una pequeña cantidad de una solución acuosa de  $\text{HCl}$  12N y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,21 g, 86 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1294: se disolvió (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,15 g, 0,26 mmol), EDC (0,10 g, 0,51 mmol), HOBr (0,07 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,10 g, 0,77 mmol) en  $\text{N,N}$ -dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,04 g, 0,77 mmol) y después se la agitó a 50 °C durante 8 horas. Y después, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de  $\text{NaCl}$  saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 10 %) y se concentró. El concentrado obtenido se purificó nuevamente mediante cromatografía (Waters,  $\text{C}_{18}$ ; acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 13 %) como sólido blanco.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,36 (d, 1 H, 2,8 Hz), 7,84 (m, 3 H), 7,58 (t, 1 H, 7,5 Hz), 7,51 (dd, 1 H, 8,8, 3,0 Hz), 4,00 (d, 2 H, 5,8 Hz), 3,59 (t, 2 H, 6,6 Hz), 3,09 (m, 2 H), 2,58 (s, 1 H), 2,52 (s, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 2,25 (t, 2 H,  $J$ = 11,4 Hz), 2,09 - 2,00 (m, 3 H), 1,87 - 1,85 (m, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,51 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H); **MS (ESI)** m/z 581,2 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Síntesis del compuesto 1295: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 17 (0,30 g, 0,66 mmol), EDC (0,25 g, 1,32 mmol), HOBr (0,18 g, 1,32 mmol) y DIPEA (0,25 g, 1,98 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió el Paso intermedio 25 (0,15 g, 0,79 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de  $\text{NaCl}$  saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,25 g, 63 %) como sólido blanco.

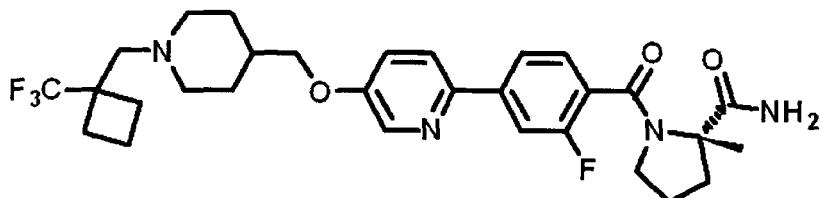
Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,25 g, 0,42 mmol) y  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,02 g, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (4 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 5 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una pequeña cantidad de una solución acuosa de  $\text{HCl}$  12 N y se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con etil acetato y secado para obtener el compuesto deseado (0,19 g, 77 %) como sólido amarillo.

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1295: se disolvió (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,15 g, 0,26 mmol), EDC (0,10 g, 0,51 mmol), HOBr (0,07 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,10 g, 0,77 mmol) en  $\text{N,N}$ -dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,04 g, 0,77 mmol) y después se la agitó a 50 °C durante 8 horas. Y después, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de  $\text{NaCl}$  saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhídrico, se filtró y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 13 %) como sólido blanco.

5 dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,04 g, 0,77 mmol) y después se la agitó a 50 °C durante 8 horas. Y después, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,11 g, 73 %) como sólido blanco.

10 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (d, 1 H, J= 2,5 Hz), 8,03 (dd, 1 H, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,56 (d, 2 H, J= 3,9 Hz), 7,51 (d, 1 H, J = 11,1 Hz), 6,93 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 4,47 (m, 1 H), 4,18 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 3,77 (dd, 1 H, J = 11,0, 5,2 Hz), 3,45 (dd, 1 H, J = 10,9, 3,7 Hz), 2,89 - 2,87 (m, 2 H), 2,49 (dd, 1 H, J = 13,4, 5,6 Hz), 2,43 (s, 1 H), 2,35 (t, 2 H, J = 10,9 Hz), 2,08 (dd, 1 H, J = 13,2, 4,1 Hz), 1,89 (s, 3 H), 1,77 (m, 3 H), 1,43 (m, 2 H), 1,13 (s, 6 H) ; **MS** (ESI) m/z 581,1 (M<sup>+</sup> + H).

15 Síntesis del compuesto 1297: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



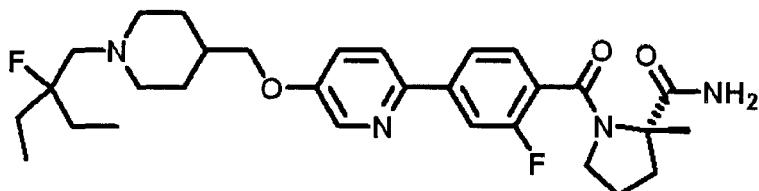
20 Etapa 1. (S)-metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 27 (0,15 g, 0,32 mmol), EDC (0,12 g, 0,64 mmol), HOEt (0,08 g, 0,64 mmol) y DIPEA (0,28 mL, 1,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. A la misma, se añadió (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,07 g, 0,64 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,12 g, 63 %) como sólido amarillo.

25 Etapa 2. (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se mezcló (S)-Metil 1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,12 g, 0,20 mmol) y LiOH (0,02 g, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (9 mL)/metanol (3 mL)/agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agitó de manera adicional a 60 °C durante 5 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 85 %, sólido blanco).

30 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1297: se mezcló (S)-1-(2-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,10 g, 0,17 mmol), EDC (0,06 g, 0,34 mmol), HOEt (0,04 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,01 g, 0,34 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,05 g, 52 %) como sólido amarillo pálido.

40 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 - 8,37 (m, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,46 (t, 1 H, J= 8,0 Hz), 7,31 - 7,13 (m, 1 H), 7,12 (brs, 1 H), 5,43 (brs, 1 H), 3,92 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,53 - 3,48 (m, 2 H), 3,03 - 2,89 (m, 2 H), 2,67 - 2,65 (m, 3 H), 2,32 - 2,18 (m, 6 H), 2,08 - 0,98 (m, 13 H); **MS** (ESI) m/z 577,1 (M<sup>+</sup> + H).

45 Síntesis del compuesto 1299: (S)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



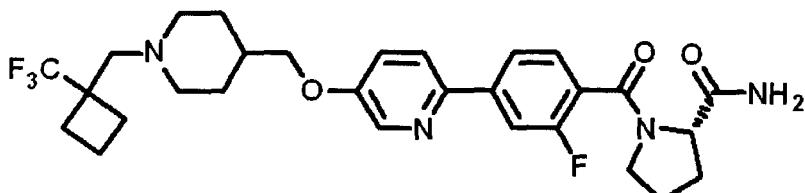
Etapa 1. (S)-metil 1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 29 (0,15 g, 0,34 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,12 g, 0,69 mmol), EDC (0,09 g, 0,69 mmol), HOBt (0,13 g, 0,69 mmol) y DIPEA (0,12 mL, 0,69 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,19 g, 98 %) como sólido blanco.

Etapa 2. (S)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-Metil 1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,19 g, 0,34 mmol) y LiOH (0,04 g, 1,70 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL)/metanol (4 mL)/agua (1 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (10 mL) y agua (20 mL) y posteriormente se agitó. El sólido precipitado fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua y secado para obtener el compuesto deseado (0,16 g, 87 %) como sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1299: se disolvió (S)-1-(4-(5-((1-(2-Etil-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,16 g, 0,29 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,04 g, 0,89 mmol), EDC (0,08 g, 0,59 mmol), HOBt (0,11 g, 0,59 mmol) y DIPEA (0,10 mL, 0,596 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,05 g, 32 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (d, 1 H,  $J$  = 2,8 Hz), 7,73 - 7,76 (m, 2 H), 7,65 - 7,67 (m, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 3,88 - 3,89 (m, 2 H), 3,46 - 3,49 (m, 2 H), 2,64 - 2,70 (m, 1 H), 2,41 - 2,47 (m, 2 H), 2,10 - 2,17 (m, 2 H), 1,82 - 1,89 (m, 8 H), 1,54 - 1,78 (m, 5 H), 1,41 - 1,46 (m, 2 H), 0,89 (t, 6 H,  $J$  = 7,5 Hz); **MS (ESI)** m/z 543,2 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

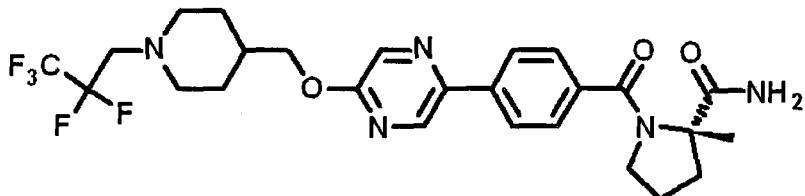
Síntesis del compuesto 1300: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida



se mezcló el Paso intermedio 27 (0,07 g, 0,15 mmol), EDC (0,05 g, 0,30 mmol), HOBt (0,04 g, 0,30 mmol) y DIPEA (0,13 mL, 0,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla, se añadió (S)-Pirrolidina-2-carboxamida (0,03 g, 0,30 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 5 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 32 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 (m, 1 H), 7,78 - 7,75 (m, 2 H), 7,67 (d, 1 H,  $J$  = 12,0 Hz), 7,52 - 7,48 (m, 1 H), 7,29 - 7,26 (m, 1 H), 6,95 (brs, 1 H), 5,71 (brs, 1 H), 4,83 - 4,80 (m, 1 H), 3,92 - 3,89 (m, 2 H), 3,54 - 3,50 (m, 1 H), 3,44 - 3,40 (m, 1 H), 2,92 - 2,90 (m, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 2,46 - 2,42 (m, 5 H), 2,28 - 1,88 (m, 12 H); **MS (ESI)** m/z 563,2 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Síntesis del compuesto 1301: (S)-2-metil-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoyl)pirrolidina-2-carboxamida



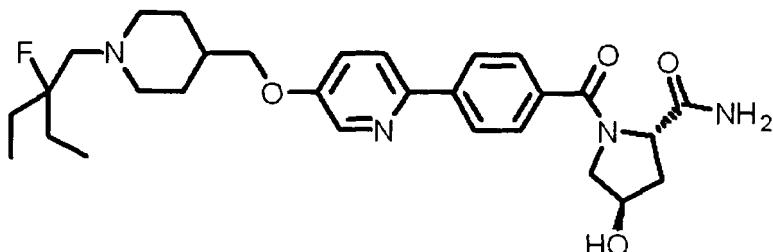
5 Etapa 1. (S)-metil 2-metil-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoyl)pirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 28 (0,09 g, 0,20 mmol), EDC (0,07 g, 0,40 mmol), HOBr (0,05 g, 0,40 mmol) y DIPEA (0,17 mL, 1,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la misma, se añadió (S)-Metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,05 g, 0,40 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 24 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua (20 mL) y después la misma se agitó. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El material obtenido se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 5 % a 70 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 27 %) como sólido blanco.

10 Etapa 2. (S)-2-metil-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoyl)pirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-Metil 2-metil-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoyl)pirrolidina-2-carboxilato (0,03 g, 0,05 mmol) y LiOH (0,01 g, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL)/metanol (4 mL)/agua (4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se agitó de manera adicional a 60 °C durante 2 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,03 g, 96 %, sólido blanco).

15 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1301: se mezcló (S)-2-Metil-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoyl)pirrolidina-2-ácido carboxílico (0,03 g, 0,05 mmol), EDC (0,02 g, 0,10 mmol), HOBr (0,01 g, 0,10 mmol) y DIPEA (0,04 mL, 0,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la misma, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,01 g, 0,10 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a 50 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al concentrado obtenido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 10 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 76 %) como sólido blanco.

20 35 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,96 - 7,94 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,59 - 7,57 (m, 2 H), 7,16 (brs, 1 H), 5,52 (brs, 1 H), 4,23 (d, 2 H, J = 4,0 Hz) 3,57 (m, 2 H), 3,13 - 3,11 (m, 1 H), 3,04 - 2,96 (m, 1 H), 2,39 - 2,36 (m, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,90 - 1,84 (m, 9 H), 1,49 - 1,46 (m, 1 H), 1,27 - 1,23 (m, 3 H); **MS** (ESI) m/z 556,2 (M<sup>+</sup> + H).

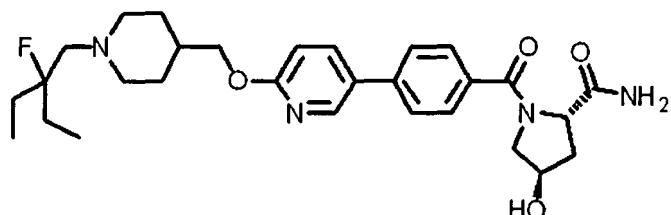
25 40 Síntesis del compuesto 1305: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



45 45 se disolvió el Paso intermedio 35 (0,08 g, 0,19 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,06 g, 0,38 mmol), HOBr (0,05 g, 0,38 mmol), EDC (0,07 g, 0,38 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,38 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 37 %) como sólido blanco.

5 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 7,97 - 7,91 (m, 2 H), 7,82 - 7,78 (m, 1 H), 7,71 - 7,50 (m, 2 H), 7,44 - 7,41 (m, 1 H), 4,72 - 4,70 (m, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,98 - 3,96 (m, 2 H), 3,88 - 3,84 (m, 1 H), 3,78 - 3,43 (m, 4 H), 3,35 - 3,25 (m, 1 H), 3,12 - 3,03 (m, 2 H), 2,35 - 2,30 (m, 1 H), 2,10 - 2,01 (m, 4 H), 1,87 - 1,74 (m, 6 H), 0,95 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz) ; **MS** (ESI) m/z 527,3 (M<sup>+</sup> + H).

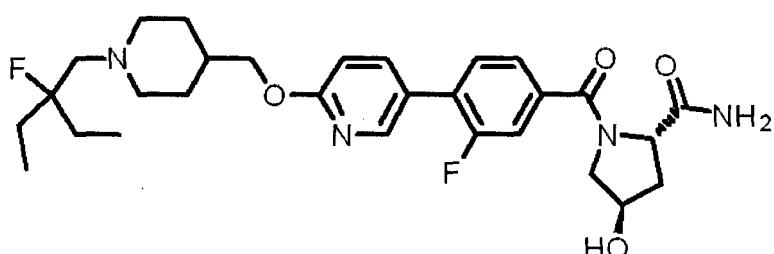
Síntesis del compuesto 1306: (2S,4R)-1-(4-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



10 se disolvió el Paso intermedio 36 (0,08 g, 0,19 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,06 g, 0,38 mmol), HOBr (0,05 g, 0,38 mmol), EDC (0,07 g, 0,38 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,38 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 25 %) como sólido blanco.

20 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 - 8,33 (m, 1 H), 7,97 - 7,94 (m, 1 H), 7,70 - 7,49 (m, 4 H), 6,86 - 6,83 (m, 1 H), 4,71 - 4,67 (m, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,12 (d, 2 H, *J* = 6,0 Hz), 3,87 - 3,77 (m, 1 H), 3,45 (d, 1 H, *J* = 11,4 Hz), 2,98 (d, 2 H, *J* = 11,8 Hz), 2,44 (m, 2 H), 2,34 - 2,28 (m, 1 H), 2,12 - 1,99 (m, 3 H), 1,75 - 1,60 (m, 7 H), 1,44 - 1,35 (m, 2 H), 0,85 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz) ; **MS** (ESI) m/z 527,3 (M<sup>+</sup> + H).

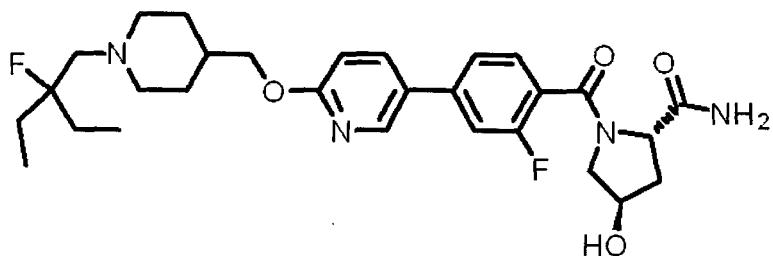
25 Síntesis del compuesto 1307: (2S,4R)-1-(4-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



30 se disolvió el Paso intermedio 41 (0,08 g, 0,18 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,06 g, 0,37 mmol), HOBr (0,05 g, 0,37 mmol), EDC (0,07 g, 0,37 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,37 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,01 g, 16 %) como sólido blanco.

40 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,29 (s, 1 H), 7,94 - 7,86 (m, 1 H), 7,58 - 7,46 (m, 3 H), 6,87 - 6,84 (m, 1 H), 4,80 - 4,66 (m, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,13 (d, 2 H, *J* = 6,0 Hz), 3,86 - 3,82 (m, 1 H), 3,45 - 3,42 (m, 1 H), 2,98 (d, 2 H, *J* = 11,5 Hz), 2,46 - 2,40 (m, 2 H), 2,34 - 2,29 (m, 1 H), 2,11 - 2,02 (m, 3 H), 1,76 - 1,60 (m, 7 H), 1,44 - 1,38 (m, 2 H), 0,85 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 545,2 (M<sup>+</sup> + H).

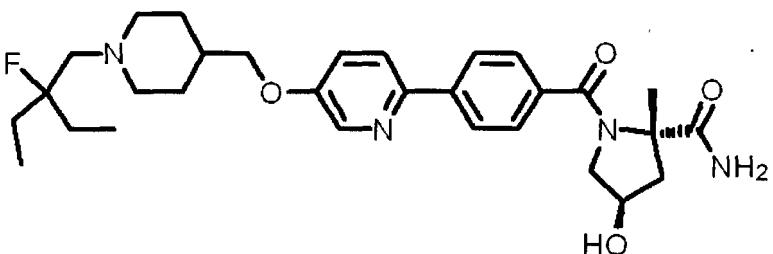
45 Síntesis del compuesto 1308: (2S,4R)-1-(4-((1-(2-Etil-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 37 (0,08 g, 0,18 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,06 g, 0,37 mmol), HOBt (0,05 g, 0,37 mmol), EDC (0,07 g, 0,37 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,37 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,01 g, 14 %) como sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 - 8,39 (m, 1 H), 7,97 - 7,94 (m, 1 H), 7,58 - 7,41 (m, 3 H), 6,86 - 6,84 (m, 1 H), 4,68 (t, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,37 (s, 1 H), 4,13 - 4,11 (m, 2 H), 3,73 - 3,69 (m, 1 H), 3,31 (d, 1 H, J = 11,6 Hz), 2,98 - 2,95 (m, 2 H), 2,45 - 2,39 (m, 2 H), 2,35 - 2,28 (m, 1 H), 2,11 - 2,05 (m, 3 H), 1,75 - 1,60 (m, 7 H), 1,40 - 1,37 (m, 2 H), 0,85 (t, 6 H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 545,3 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1309: (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)benzoyl)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)benzoyl)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 35 (0,25 g, 0,60 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,23 g, 1,20 mmol), HOBt (0,16 g, 1,20 mmol), EDC (0,23 g, 1,20 mmol) y DIPEA (0,21 mL, 1,20 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,25 g, 75 %) como sólido blanco.

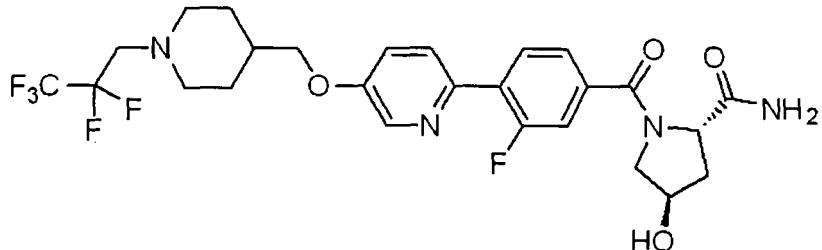
Etapa 2. (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)benzoyl)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)benzoyl)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,25 g, 0,45 mmol) y LiOH (0,05 g, 2,27 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,24 g, 99 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1309: se disolvió (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-yl)metoxy)piridina-2-yl)benzoyl)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,24 g, 0,45 mmol), cloruro de amonio (0,07 g, 1,35 mmol), HOBt (0,12 g, 0,90 mmol), EDC (0,17 g, 0,90 mmol) y DIPEA (0,16 mL, 0,90 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 0 % a 30 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,09 g, 38 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 - 8,35 (m, 1 H), 7,93 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz), 7,66 (d, 1 H, *J* = 8,7 Hz), 7,55 - 7,51 (m, 2 H), 7,27 - 7,24 (m, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 4,46 - 4,43 (m, 1 H), 3,90 - 3,87 (m, 2 H), 3,69 - 3,53 (m, 2 H), 3,00 - 2,72 (m, 3 H), 2,70 - 2,14 (m, 4 H), 2,04 - 1,89 (m, 3 H), 1,82 - 1,44 (m, 10 H), 1,28 - 1,25 (m, 2 H), 0,89 (t, 6 H, *J* = 7,5 Hz) ; **MS (ESI)** m/z 541,3 (M<sup>+</sup> + H).

5

Síntesis del compuesto 1311: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



10

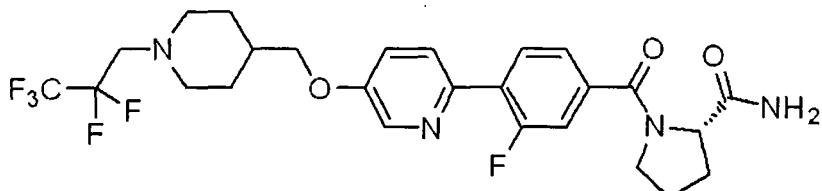
se mezcló el Paso intermedio 33 (0,08 g, 0,17 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,03 g, 0,20 mmol), HATU (0,13 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; 0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético/acetonitrilo = 5 % a 65 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 41 %) como sólido marrón.

20

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,39 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 7,96 (t, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 7,82 (d, 1 H, *J* = 8,7 Hz), 7,60 - 7,50 (m, 3 H), 4,76 (t, 1 H, *J* = 8,7 Hz), 4,45 (s, 1 H), 4,01 (d, 2 H, *J* = 5,8 Hz), 3,92 (dd, 1 H, *J* = 11,4, 3,4 Hz), 3,52 (d, 1 H, *J* = 11,4 Hz), 3,16 - 3,04 (m, 4 H), 2,47 - 2,37 (m, 3 H), 2,17 - 2,10 (m, 1 H), 1,88 (d, 3 H, *J* = 10,2 Hz), 1,51 (q, 2 H, *J* = 11,5 Hz) ; **MS (ESI)** m/z 575,2 (M<sup>+</sup> + H).

25

Síntesis del compuesto 1312: (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)pirrolidina-2-carboxamida



30

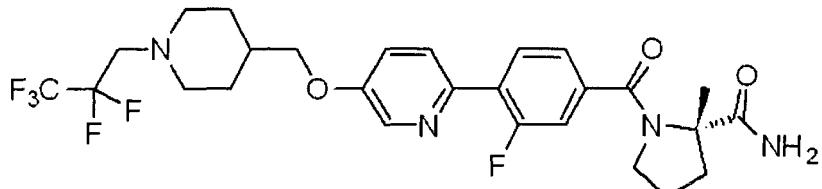
se disolvió el Paso intermedio 33 (0,05 g, 0,10 mmol), (S)-pirrolidina-2-carboxamida (0,01 g, 0,16 mmol), EDC (0,03 g, 0,16), HOEt (0,02 g, 0,16 mmol) y DIPEA (0,03 mL, 0,21 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 15 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; 0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético/acetonitrilo = 5 % a 65 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 78 %) como sólido blanco.

35

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 8,05 (t, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 7,80 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 7,44 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,3 Hz), 7,35 (td, 2 H, *J* = 9,9, 1,7 Hz), 6,94 (s, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 4,77 (t, 1 H, *J* = 6,3 Hz), 3,93 (d, 2 H, *J* = 5,9 Hz), 3,66 - 3,60 (m, 1 H), 3,56 - 3,50 (m, 1 H), 3,14 (bs, 4 H), 2,56 (bs, 2 H), 2,46 - 2,38 (m, 1 H), 2,17 - 2,04 (m, 2 H), 1,91 - 1,83 (m, 4 H), 1,61 (bd, 2 H, *J* = 8,3 Hz) ; **MS (ESI)** m/z 559,2 (M<sup>+</sup> + H).

40

Síntesis del compuesto 1313: (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoyl)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



45

Etapa 1. (S)-metil 1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se mezcló el Paso intermedio 33 (0,10 g, 0,21 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,05 g, 0,28 mmol), EDC (0,08 g, 0,43 mmol), HOBr (0,05 g, 0,43 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,43 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 horas y después se enfrió

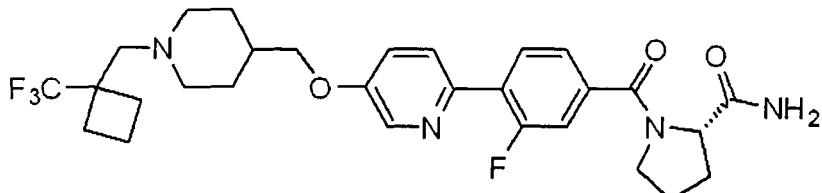
5 hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; 0,1 %-solución acuosa de hexano/etil acetato = 20 % a 45 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,11 g, 91 %) como aceite amarillo.

10 Etapa 2. (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-Metil 1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,15 g, 0,25 mmol) y LiOH (0,01 g, 0,51 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL)/agua (3 mL)/metanol (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 15 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,14 g, 98 %, sólido blanco).

15 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1313: se disolvió (S)-1-(3-Fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,14 g, 0,25 mmol), cloruro de amonio (0,02 g, 0,50 mmol), EDC (0,09 g, 0,50 mmol), HOBr (0,06 g, 0,56 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,50 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 15 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; 0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético/acetonitrilo = 5 % a 65 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,08 g, 60 %) como aceite amarillo.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 7,94 (t, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 7,81 (dd, 1 H, *J* = 8,7, 1,6 Hz), 7,53 - 7,46 (m, 3 H), 4,00 (d, 2 H, *J* = 5,9 Hz), 3,72 - 3,68 (m, 1 H), 3,38 (s, 2 H), 3,16 - 3,03 (m, 4 H), 2,44 (t, 2 H, *J* = 11,0 Hz), 2,34 - 2,24 (m, 1 H), 2,11 - 1,98 (m, 3 H), 1,89 - 1,87 (m, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,50 (ddd, 2 H, *J* = 24,6, 12,6, 3,0 Hz); **MS** (ESI) m/z 573,3 (M<sup>+</sup> + H).

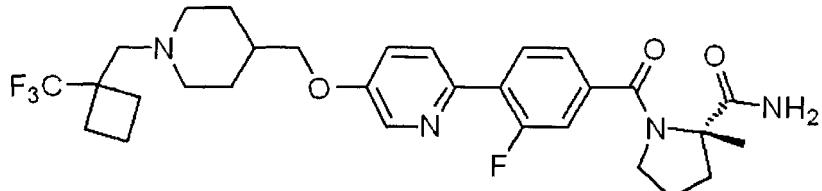
25 Síntesis del compuesto 1314: (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida



30 se disolvió el Paso intermedio 30 (0,05 g, 0,10 mmol), (S)-pirrolidina-2-carboxamida (0,01 g, 0,13 mmol), EDC (0,04 g, 0,21 mmol), HOBr (0,02 g, 0,21 mmol) y DIPEA (0,03 mL, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 49 %) como sólido blanco.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,42 - 7,34 (m, 2 H), 7,28 - 7,25 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,31 (m, 0,5 H), 3,89 (m, 2 H), 3,72 (m, 0,5 H), 3,68 - 3,42 (m, 2 H), 2,91 - 2,81, 2 H), 2,80 - 2,65 (m, 3 H), 2,52 (s, 2 H), 2,28 - 1,77 (m, 11 H), 1,44 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 563,3 (M<sup>+</sup> + H).

40 50 Síntesis del compuesto 1315: (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



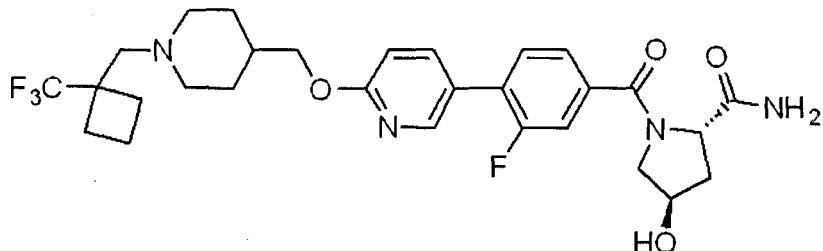
Etapa 1. (S)-metil 1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 30 (0,10 g, 0,21 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,05 g, 0,27 mmol), EDC (0,08 g, 0,42 mmol), HOBr (0,05 g, 0,42 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 25 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,08 g, 63 %) como sólido blanco.

Etapa 2. (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-Metil 1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,11 g, 0,18 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0,01 g, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL)/agua (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 93 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1315: se disolvió (S)-1-(3-Fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,10 g, 0,17 mmol), cloruro de amonio (0,02 g, 0,51 mmol), EDC (0,06 g, 0,34 mmol), HOBr (0,04 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 40 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 8,33 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,38 - 7,32 (m, 2 H), 7,29 - 7,21 (m, 1 H), 3,89 (m, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 3,42 - 3,91 (m, 3 H), 2,91 - 2,20 (m, 10 H), 2,19 - 1,88 (m, 7 H), 1,75 (m, 4 H) ; **MS** (ESI) m/z 577,3 (M<sup>+</sup> H).

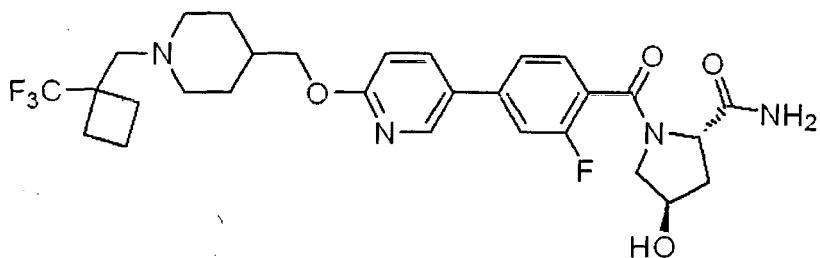
Síntesis del compuesto 1316: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 5 (0,08 g, 0,17 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,03 g, 0,20 mmol), HATU (0,13 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 30 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (m, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 7,45 - 7,41 (m, 3 H), 6,81 (m, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,22 (m, 2 H), 3,80 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 2,77 (m, 2 H), 2,60 - 2,20 (m, 5 H), 2,19 - 1,99 (m, 6 H), 1,83 (m, 2 H) ; **MS** (ESI) m/z 579,3 (M<sup>+</sup> H).

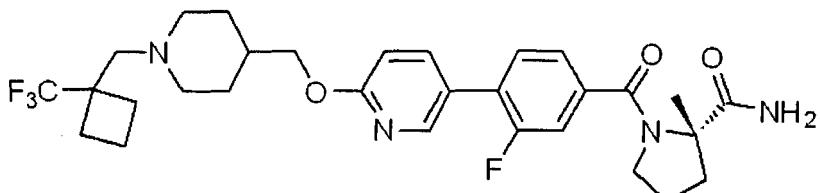
Síntesis del compuesto 1317: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 31 (0,08 g, 0,17 mmol), (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,03 g, 0,20 mmol), HATU (0,13 g, 0,34 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 40 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 3,66 (m, 1 H), 3,43 - 3,62 (m, 7 H), 2,39 - 2,21 (m, 6 H), 2,18 - 1,91 (m, 5 H), 1,81 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 579,3 (M<sup>+</sup> + H).

**15** Síntesis del compuesto 1318: (S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)piridina-3-yl)benzoyl)-2-methylpiperidina-2-carboxamida



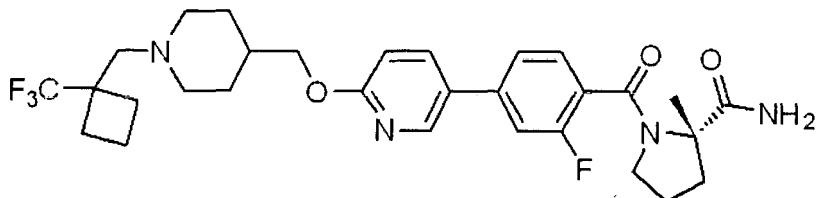
**20** Etapa 1. (S)-metil 1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)piridina-3-yl)benzoyl)-2-methylpiperidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 5 (0,12 g, 0,25 mmol), (S)-metil 2-methylpiperidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,06 g, 0,33 mmol), EDC (0,09 g, 0,51 mmol), HOBT (0,07 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 10 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,10 g, 65 %) como aceite incoloro.

**30** Etapa 2. (S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)piridina-3-yl)benzoyl)-2-methylpiperidina-2-ácido carboxílico: se disolvió metil 1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)pirazina-3-yl)benzoyl)-2-hidroxipiperidina-2-carboxilato (0,07 g, 0,12 mmol) y LiOH (6 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,07 g, 95 %, sólido blanco).

**40** Etapa 3. Síntesis del compuesto 1318: se disolvió (S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutyl)methyl)piperidina-4-yl)methoxy)piridina-3-yl)benzoyl)-2-methylpiperidina-2-ácido carboxílico (0,07 g, 0,12 mmol), cloruro de amonio (0,01 g, 0,24 mmol), EDC (0,04 g, 0,24 mmol), HOBT (0,03 g, 0,24 mmol) y DIPEA (0,04 mL, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 42 %) como sólido blanco.

**50** **1H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 8,32 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,37 - 7,27 (m, 2 H), 6,83 (m, 1 H), 4,27 (m, 2 H), 3,65 - 3,60 (m, 2 H), 3,45 - 3,29 (m, 2 H), 3,16 - 3,08 (m, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 2,53 - 2,38 (m, 4 H), 2,09 - 1,70 (m, 10 H), 1,68 - 1,31 (m, 4 H); **MS** (ESI) m/z 577,3 (M<sup>+</sup> + H).

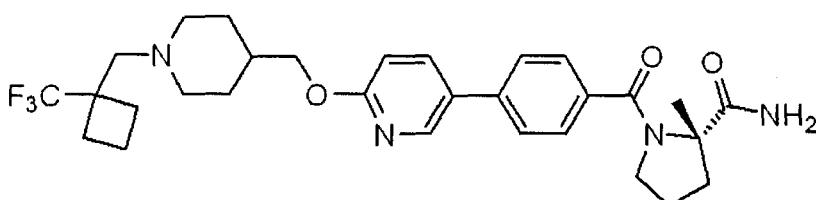
Síntesis del compuesto 1319: (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



- 5 Etapa 1. (S)-metil 1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 31 (0,12 g, 0,25 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,06 g, 0,33 mmol), EDC (0,09 g, 0,51 mmol), HOBT (0,07 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 10 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,10 g, 65 %) como aceite incoloro.
- 10 Etapa 2. (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió metil 1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-3-il)benzoil)-2-hidroxipiperidina-2-carboxilato (0,10 g, 0,16 mmol) y LiOH (8 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,09 g, 97 %, sólido blanco).
- 15 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1319: se disolvió (S)-1-(2-Fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,09 g, 0,16 mmol), cloruro de amonio (0,01 g, 0,32 mmol), EDC (0,06 g, 0,32 mmol), HOBT (0,04 g, 0,32 mmol) y DIPEA (0,05 mL, 0,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 36 %) como sólido blanco.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 8,32 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 2,38 - 2,16 (m, 5 H), 2,14 - 1,82 (m, 8 H), 1,89 (m, 3 H), 1,67 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 577,3 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1320: (S)-2-metil-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida



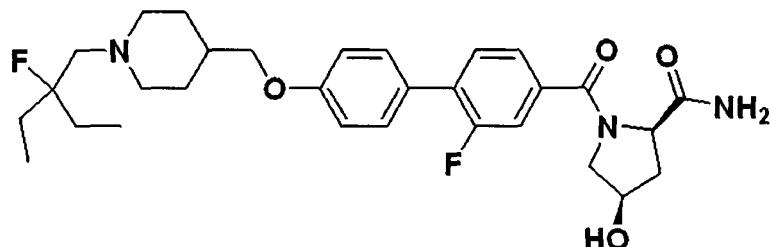
- Etapa 1. (S)-metil 2-metil-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 32 (0,12 g, 0,26 mmol), (S)-metil 2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,06 g, 0,34 mmol), EDC (0,10 g, 0,53 mmol), HOBT (0,07 g, 0,53 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,53 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 10 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,10 g, 65 %) como aceite incoloro.

Etapa 2. (S)-2-metil-1-(4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (S)-Metil 2-metil-1-(4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxilato (0,11 g, 0,19 mmol) y LiOH (9 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/agua (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 93 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1320: se disolvió (S)-2-Metil-1-(4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-ácido carboxílico (0,10 g, 0,17 mmol), cloruro de amonio (0,01 g, 0,35 mmol), EDC (0,06 g, 0,35 mmol), HOBt (0,04 g, 0,35 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,35 mmol) en N,N- dimetilformamida (4 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 30 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,54 - 7,49 (m, 4 H), 6,76 (m, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 3,81 - 3,20 (m, 6 H), 2,93 (m, 2 H), 2,41 - 2,25 (m, 5 H), 2,11 - 1,82 (m, 10 H), 1,71 (s, 3 H); **MS** (ESI) m/z 559,3 (M<sup>+</sup> + H).

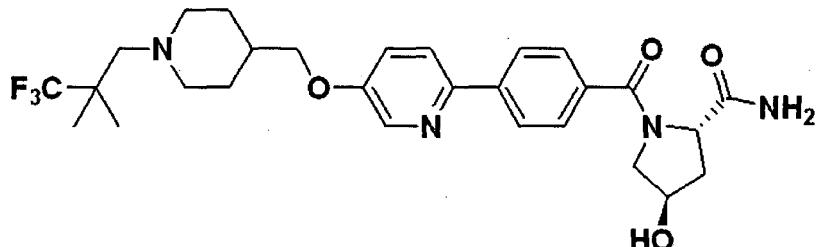
Síntesis del compuesto 1321: (2R,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarboxilatenil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 10 (0,20 g, 0,36 mmol), EDC (0,14 g, 0,73 mmol), HOBt (0,10 g, 0,73 mmol) y DIPEA (0,14 g, 1,10 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,06 g, 1,10 mmol) y posteriormente la misma se agitó a 50 °C durante 16 horas. Y después, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C<sub>18</sub>; acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,14 g, 70 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50 (m, 5 H), 7,01 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 3,88 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 3,70 (m, 1 H), 3,03 - 3,00 (m, 2 H), 2,51 (s, 1 H), 2,45 (s, 1 H), 2,29 (d, 2 H, J = 4,6 Hz), 2,13 (m, 2 H), 1,82 (m, 3 H), 1,71 - 1,65 (m, 4 H), 1,33 (m, 2 H), 1,22 (m, 2 H), 0,90 (t, 6 H, J = 7,5 Hz); **MS** (ESI) m/z 544,3 (M<sup>+</sup> + H).

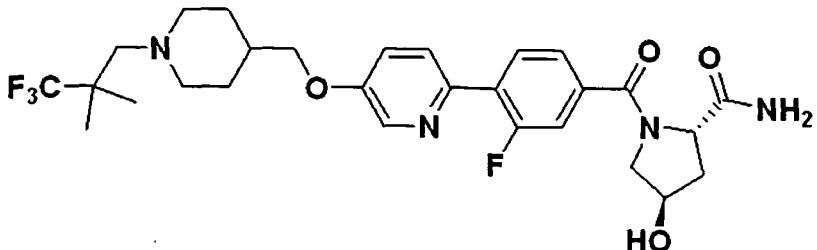
Síntesis del compuesto 1322: (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida



se disolvió el Paso intermedio 39 (0,07 g, 0,16 mmol), EDC (0,06 g, 0,32 mmol), HOBt (0,04 g, 0,32 mmol) y DIPEA (0,06 g, 0,48 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,03 g, 0,19 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (Waters, C<sub>18</sub>; acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,04 g, 51 %) como sólido blanco.

5 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,32 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 7,99 (d, 2 H, *J* = 6,7 Hz), 7,85 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 7,75 (d, 2 H, *J* = 6,5 Hz), 7,48 (dd, 1 H, *J* = 8,8, 2,9 Hz), 4,76 (m, 2 H), 4,44 (m, 1 H), 3,97 - 3,91 (m, 3 H), 3,53 (m, 1 H), 2,90 - 2,88 (m, 2 H), 2,44 (s, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 2,14 (m, 1 H), 1,83 - 1,80 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 1,36 (s, 6 H); **MS** (ESI) m/z 549,3 (M<sup>+</sup> + H).

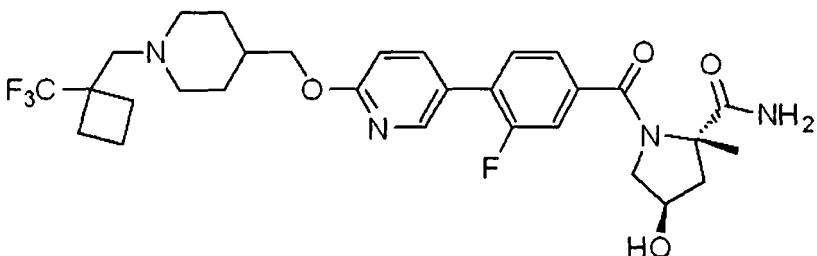
Síntesis del compuesto 1323: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida



10 se disolvió el Paso intermedio 40 (0,07 g, 0,15 mmol), EDC (0,06 g, 0,31 mmol), HOBT (0,04 g, 0,31 mmol) y DIPEA (0,06 g, 0,46 mmol) en cloruro de metíleno (2 mL)/N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente. A la solución, se añadió (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (0,03 g, 0,18 mmol) y después se la agitó a la misma temperatura durante 8 horas. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (Waters, C<sub>18</sub>; acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (SO<sub>3</sub>H on Si) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 40 %) como sólido blanco.

20 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz), 7,87 (t, 1 H, *J* = 6,8 Hz), 7,64 (m, 2 H), 7,53 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 4,45 (m, 1 H), 3,96 (d, 2 H, *J* = 5,8 Hz), 3,91 (dd, 1 H, *J* = 11,5, 3,5 Hz), 3,52 (d, 1 H, *J* = 11,4 Hz), 2,92 (d, 2 H, *J* = 11,4 Hz), 2,47 (s, 2 H), 2,43 (m, 2 H), 2,16 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,13 (s, 6 H); **MS** (ESI) m/z 567,3 (M<sup>+</sup> + H).

25 Síntesis del compuesto 1325: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



30 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridinina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 5 (0,20 g, 0,42 mmol), el Paso intermedio 25 (0,08 g, 0,42 mmol), EDC (0,16 g, 0,85 mmol), HOBT (0,11 g, 0,85 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 10 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,15 g, 57 %) como aceite incoloro.

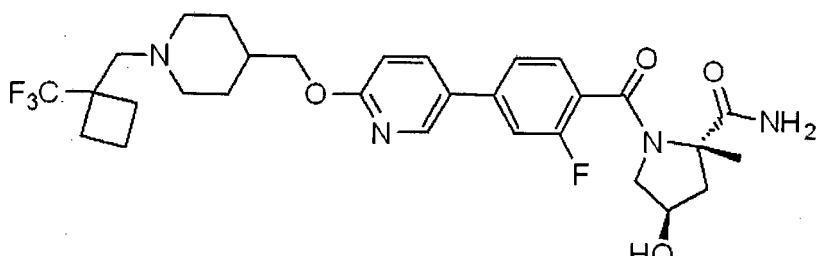
40 Etapa 2. (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,15 g, 0,24 mmol) y LiOH (12 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 68 %, sólido blanco)

45 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1325: se disolvió (2S,4R)-1-(3-Fluoro-4-(6-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,06 g, 0,10 mmol), cloruro de amonio (0,01 g, 0,30 mmol), EDC (0,03 g, 0,20 mmol), HOBT (0,02 g, 0,20 mmol) y DIPEA (0,03 mL, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C

durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 50 %) como sólido blanco.

5 **1H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 6,93 (m, 1 H), 4,43 (m, 1 H), 4,20 (m, 2 H), 3,88 - 3,82 (m, 1 H), 3,60 - 3,53 (m, 1 H), 2,93 (m, 2 H), 2,58 (m, 2 H), 2,51 - 2,41 (m, 1 H), 2,31 - 2,21 (m, 4 H), 2,20 - 2,13 (m, 2 H), 2,15 - 1,92 (m, 3 H), 1,91 (s, 3 H), 1,90 - 1,78 (m, 3 H), 1,47 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 10 593,3 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1326: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



15 Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridinina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 31 (0,20 g, 0,42 mmol), el Paso intermedio 25 (0,08 g, 0,42 mmol), EDC (0,16 g, 0,85 mmol), HOBr (0,11 g, 0,85 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 10 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,17 g, 65 %) como aceite incoloro.

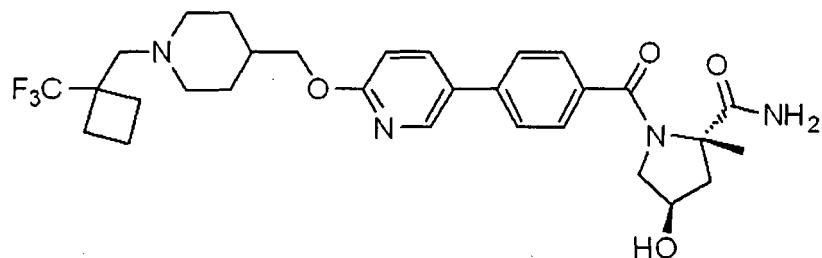
20 Etapa 2. (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-metil 1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,17 g, 0,28 mmol) y LiOH (13 mg, 0,56 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 60 %, sólido blanco).

25 Etapa 3. Síntesis del compuesto 1326: se disolvió (2S,4R)-1-(2-Fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,06 g, 0,10 mmol), cloruro de amonio (0,01 g, 0,30 mmol), EDC (0,03 g, 0,20 mmol), HOBr (0,02 g, 0,20 mmol) y DIPEA (0,03 mL, 0,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 %-solución acuosa de ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO3 MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 50 %) como sólido blanco.

30 **1H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 8,29 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 3,63 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,60 (m, 1 H), 2,49 (m, 2 H), 2,22 - 2,12 (m, 4 H), 2,05 - 1,83 (m, 8 H), 1,78 (m, 3 H), 1,41 (m, 2 H); **MS** (ESI) m/z 593,3 (M<sup>+</sup> + H).

35 Síntesis del compuesto 1327: (2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida

40



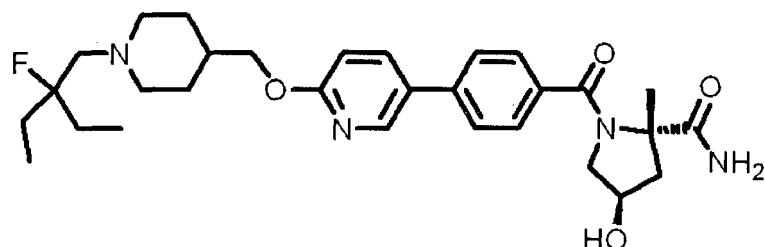
Etapa 1. (2S,4R)-metil 4-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 32 (0,20 g, 0,44 mmol), el Paso intermedio 25 (0,08 g, 0,44 mmol), EDC (0,17 g, 0,89 mmol), HOBr (0,12 g, 0,89 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante chromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 10 % a 90 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,15 g, 57 %) como aceite incoloro.

Etapa 2. (2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 4-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxilato (0,15 g, 0,25 mmol) y Li-OH (12 mg, 0,50 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL)/agua (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 10 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,10 g, 68 %, sólido blanco).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1327: se disolvió (2S,4R)-4-Hidroxi-2-metil-1-(4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-ácido carboxílico (0,05 g, 0,09 mmol), cloruro de amonio (0,01 g, 0,28 mmol), EDC (0,03 g, 0,19 mmol), HOBr (0,02 g, 0,19 mmol) y DIPEA (0,03 mL, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 12 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante chromatografía en columna (Waters, C18, acetonitrilo/0,1 % TFA en agua = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP Resin) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,03 g, 63 %) como sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,51 (m, 4 H), 6,78 (m, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,12 (m, 2 H), 3,71 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,58 (m, 1 H), 2,49 (m, 2 H), 2,22 - 2,13 (m, 4 H), 2,03 - 1,87 (m, 5 H), 1,84 (m, 3 H), 1,74 (m, 3 H), 1,42 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 575,3 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1328: (2S,4R)-1-(4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



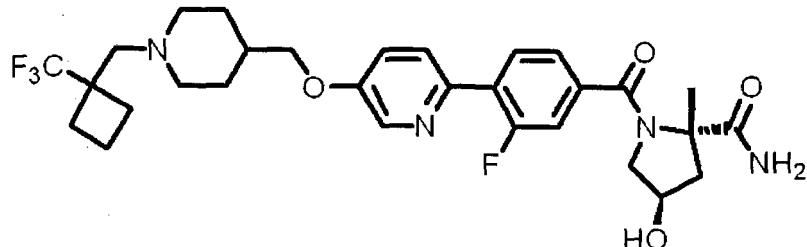
Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(4-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 36 (0,20 g, 0,48 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,10 g, 0,53 mmol), HOBr (0,13 g, 0,96 mmol), EDC (0,18 g, 0,96 mmol) y DIPEA (0,17 mL, 0,96 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 40 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante chromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; metanol/cloruro de metileno = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,14 g, 53 %) como aceite amarillo.

Etapa 2. (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,14 g, 0,25 mmol) y LiOH (0,03 g, 1,28 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,13 g, 99 %, sólido amarillo).

Etapa 3. Síntesis del compuesto 1328: se disolvió (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutyl)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,13 g, 0,25 mmol), cloruro de amonio (0,04 g, 0,76 mmol), HOBT (0,06 g, 0,51 mmol), EDC (0,09 g, 0,51 mmol) y DIPEA (0,09 mL, 0,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,02 g, 18 %) como sólido blanco.

**1H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (s, 1 H), 7,79 - 7,77 (m, 1 H), 7,57 - 7,53 (m, 4 H), 6,81 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 5,45 (s, 1 H), 4,52 - 4,19 (m, 1 H), 4,25 - 4,15 (m, 2 H), 3,84 - 3,58 (m, 2 H), 3,15 - 2,85 (m, 4 H), 2,44 - 2,06 (m, 4 H), 1,96 - 1,64 (m, 12 H), 1,53 - 1,42 (m, 2 H), 0,91 - 0,73 (m, 6 H); **MS** (ESI) m/z 541,4 (M<sup>+</sup> + H).

Síntesis del compuesto 1329: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1. (2S,4R)-metil 1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato: se disolvió el Paso intermedio 30 (0,20 g, 0,42 mmol), (2S,4R)-metil 4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0,09 g, 0,47 mmol), HOBT (0,11 g, 0,85 mmol), EDC (0,16 g, 0,85 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,85 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 40 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, cartucho de 4 g; etil acetato/hexano = 0 % a 15 %) y se concentró para obtener el compuesto deseado (0,18 g, 71 %) como aceite incoloro.

Etapa 2. (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico: se disolvió (2S,4R)-Metil 1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxilato (0,19 g, 0,31 mmol) y LiOH (0,03 g, 1,58 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL)/metanol (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional (0,18 g, 99 %, sólido blanco).

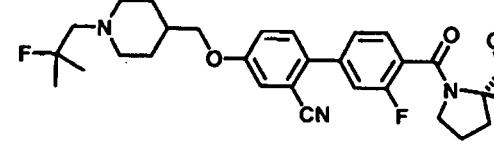
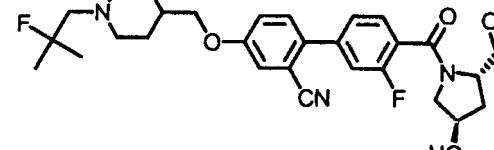
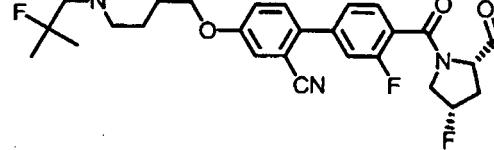
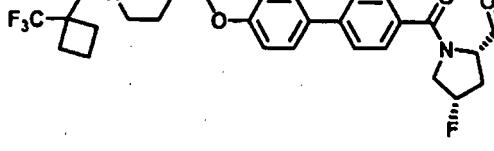
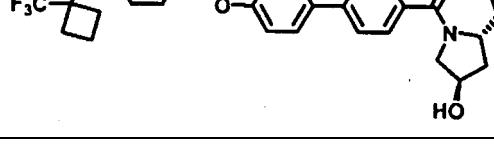
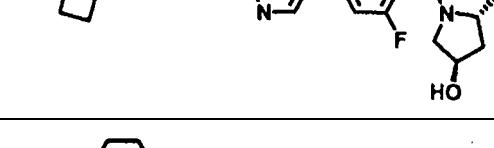
Etapa 3. Síntesis del compuesto 1329: se disolvió (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-ácido carboxílico (0,18 g, 0,31 mmol), cloruro de amonio (0,05 g, 0,94 mmol), HOBT (0,08 g, 0,63 mmol), EDC (0,12 g, 0,63 mmol) y DIPEA (0,11 mL, 0,63 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente para, de ese modo, completar la reacción. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaCl saturado, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 5 % a 70 %), se pasó a través de un cartucho de SPE (PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE) y después se concentró para obtener el compuesto deseado (0,09 g, 48 %) como sólido blanco.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, 1 H, *J* = 2,9 Hz), 7,86 (t, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 7,70 - 7,68 (m, 1 H), 7,35 - 7,24 (m, 3 H), 4,41 - 4,35 (m, 1 H), 3,89 (d, 2 H, *J* = 6,0 Hz), 3,73 - 3,69 (m, 2 H), 3,50 - 3,46 (m, 1 H), 3,37 - 3,34 (m, 4 H), 3,34 - 3,02 (m, 2 H), 2,79 - 2,76 (m, 2 H), 2,58 - 2,54 (m, 2 H), 2,45 - 2,12 (m, 4 H), 2,06 - 1,85 (m, 8 H), 1,70 - 1,58 (m, 2 H); **MS (ESI)** m/z 593,3 (M<sup>+</sup> + H).

5

Las fórmulas estructurales de los compuestos anteriores son las que se indican en las tablas siguientes 1 a 10.

Tabla-1.

Compuesto	Estructura
1148	
1191	
1192	
1198	
1199	
1200	
1204	

(continuación)

1205	
------	--

Tabla 2.

Compuesto	Estructura
1206	
1207	
1208	
1209	
1210	
1211	
1220	

(continuación)

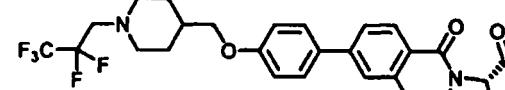
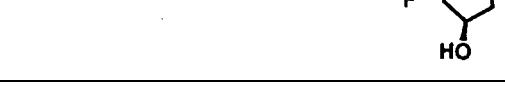
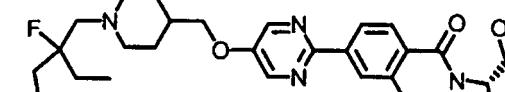
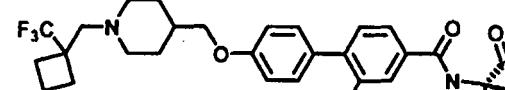
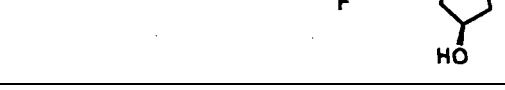
Tabla 3.

Compuesto	Estructura
1235	
1238	
1239	
1240	
1241	
1244	
1245	
1249	

(continuación)

1253	
------	--

Tabla 4.

Compuesto	Estructura
1255	
1256	
1257	
1258	
1259	
1261	
1262	

(continuación)

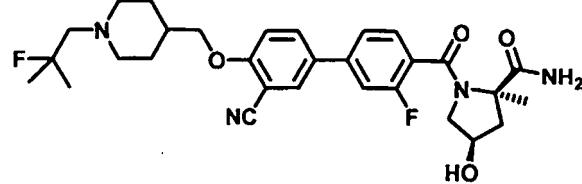
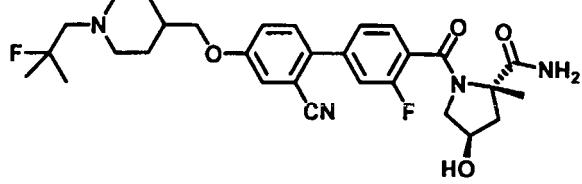
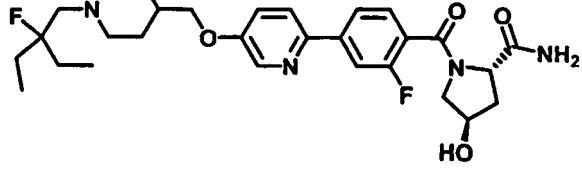
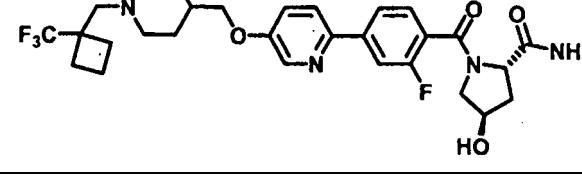
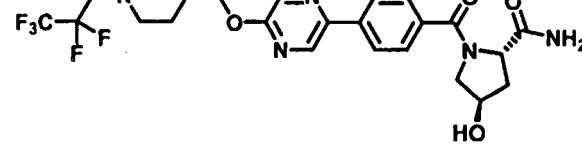
1263	
1264	

Tabla 5.

Compuesto	Estructura
1265	
1266	
1267	
1268	
1269	
1271	

(continuación)

Tabla 6.

Compuesto	Estructura
1277	
1278	
1279	
1280	
1281	

(continuación)

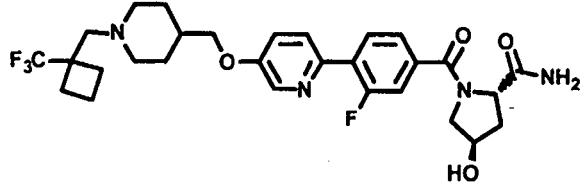
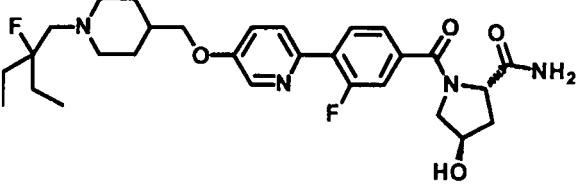
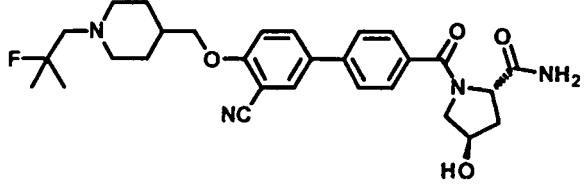
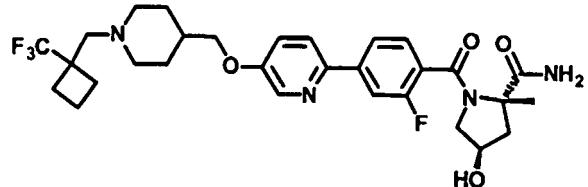
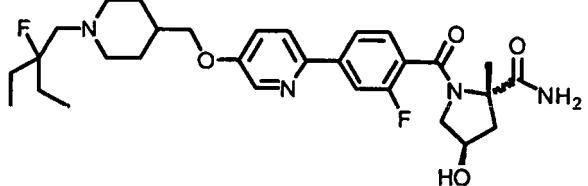
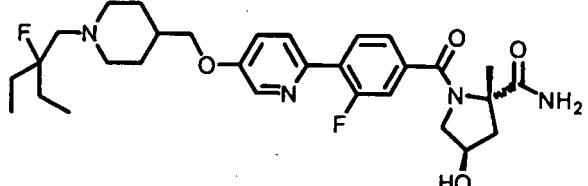
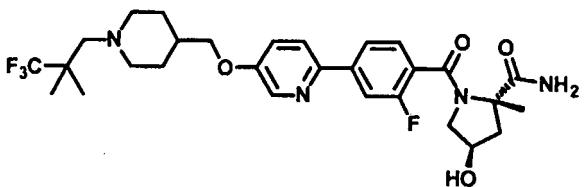
1286	
1287	
1288	

Tabla 7.

Compuesto	Estructura
1290	
1291	
1292	
1294	

(continuación)

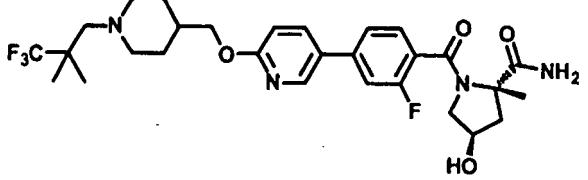
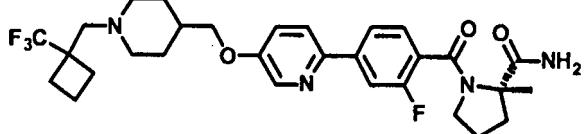
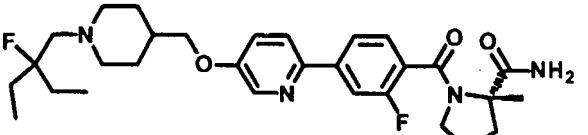
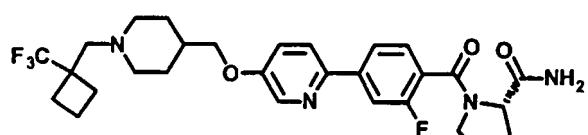
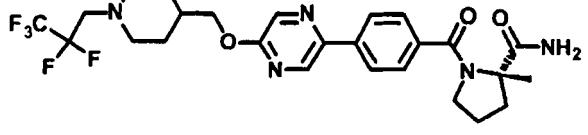
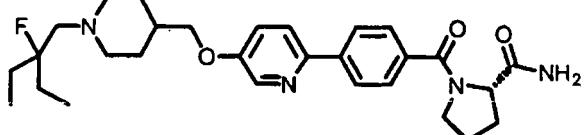
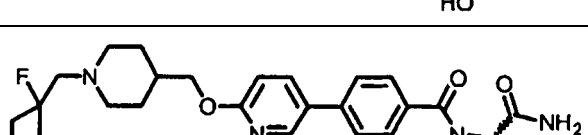
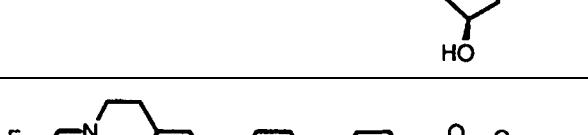
1295	
1297	
1299	
1300	

Tabla 8.

Compuesto	Estructura
1301	
1305	
1306	
1307	

(continuación)

1308	
1309	
1311	
1312	

Tabla 9.

Compuesto	Estructura
1313	
1314	
1315	
1316	

(continuación)

1317	
1318	
1319	
1320	

Tabla 10.

Compuesto	Estructura
1321	
1322	
1323	
1325	

(continuación)

1326	
1327	
1328	
1329	

**Protocolo del experimento: Prueba de actividad del compuesto de la presente invención y descripción**

- 5 Usando el producto comercial como un grupo de control, se probaron las actividades de tratamiento de los compuestos de la fórmula 1, según la presente invención o descripción para la diabetes tipo II, así como también la seguridad del compuesto de la fórmula 1.

**Ejemplo experimental 1. Prueba de actividad para el receptor de GPR 119 (in vitro)**

- 10 1. Célula del receptor de GPR119 humano  
Como célula de expresión del receptor de GPR119 humano para esta prueba, se usó la línea celular de las «células GeneBLAzer TM T-Rex GPR 119 CHO- K1 DA» que se encuentra comercialmente disponible de Invitrogen. La célula se incubó en el Medio de Cultivo Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM), que contiene un 1 % de suero fetal bovino dializado, etc. El incubador de células se mantuvo a temperatura y humedad constantes de 37 °C y 5 % CO<sub>2</sub>.
- 15 2. Prueba de actividad para el receptor de GPR119 humano  
Para esta prueba, se usó la célula que expresa el receptor de GPR119 humano. Cada compuesto de prueba se añadió para tener concentraciones finales de 0,1, 1, 10 µM en 96 pocillos y hacer pruebas por duplicado. Una cantidad fija de células se añadió a cada uno de los 96 pocillos por separado y después se trató con el compuesto de prueba durante 5 horas. Después del tratamiento de agente de desarrollo de color durante 2 horas, el valor de fluorescencia se determinó con un lector de placas. A la longitud de onda luminosa del pocillo de control, que no se trató con la muestra, pero en la que solo un excipiente (es decir, un pocillo) se encontraba contenido, se calculó el ratio de la longitud de onda luminosa del pocillo de prueba, que se trató con la muestra, y después se lo convirtió para obtener el valor EC<sub>50</sub>.

- 20 3. Procesamiento estadístico  
Todos los resultados se expresaron como promedio ± DE y cada uno de los grupos de prueba y el grupo de control se comparó usando la prueba t de estudiante para determinar los efectos de cada grupo de prueba.
- 25 4. Resultado de la prueba de actividad para el GPR119 humano

Tabla 11. Resultado de la prueba de actividad para el GPR119 humano

Compuesto	hGPR119 EC <sub>50</sub> (μM)	Compuesto	hGPR119 EC <sub>50</sub> (μM)
1199	0,012	1267	0,00009
1200	0,0008	1268	0,00007
1205	0,002	1269	0,00009
1206	0,009	1271	0,065
1207	0,00007	1276	0,024
1208	0,003	1279	0,013
1209	0,00009	1280	0,038
1210	0,0002	1286	0,003
1211	0,00008	1287	0,02
1220	0,0001	1290	0,006
1238	0,0009	1291	0,013
1239	0,0001	1292	0,012
1240	0,0001	1294	0,019
1244	0,0003	1295	0,018
1245	0,001	1297	0,004
1249	0,0001	1299	0,009
1253	0,0002	1309	0,047
1255	0,002	1316	0,065
1256	0,0004	1317	0,060
1257	0,010	1321	0,053
1258	0,001	1322	0,006
1259	0,005	1323	0,004
1262	0,0008	1325	0,014
1263	0,00004	1326	0,05
1264	0,00009	1327	0,065
1265	0,00005	1329	0,01

5

En la tabla 11, «EC<sub>50</sub>» muestra la medida en la que el receptor de GPR119 humano se activa mediante los compuestos de prueba de cada concentración. El valor inferior de EC<sub>50</sub> significa mayor actividad excelente. Los compuestos 1200, 1205, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1220, 1238, 1240, 1244, 1245, 1249, 1253, 1255, 1256, 1262, 1263, 1264, 1265, 1267, 1268, 1269, 1279, 1280, 1286, 1290, 1291, 1292, 1294, 1295, 1297, 1299, 1322, 1323, 1325 y 1329 muestran la actividad excelente.

10

#### Ejemplo experimental 2. Prueba animal de la actividad del receptor de GPR 119 en un ratón normal (in vivo)

##### 1. Procedimiento de la prueba de tolerancia a la glucosa

15

Antes de iniciar la prueba de tolerancia a la glucosa, ratones macho C57/6J Jms de 6-7 semanas de edad fueron puestos en ayunas durante 16 horas. Los grupos experimentales de animales consistían en: un grupo de excipientes (10 % EtOH, 20 % hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en solución salina); y grupos de prueba a los que se les administró cada uno de los compuestos (10 mg/kg).

20

Antes de la administración de los compuestos, es decir, a la hora 0, el nivel de glucosa en sangre se determinó mediante el uso de un Glucómetro (ACCU-CHEK, Roche). A los 30 minutos después de la administración del compuesto, se determinó nuevamente el nivel de glucosa en sangre total y se administró glucosa al 20 % (2 g/kg/10 mL) por vía oral. El nivel de glucosa en sangre total se determinó a los 20, 40, 60, 80 y 120 minutos después de la administración de glucosa al 20 %. Se graficalizó el nivel de glucosa en sangre total contra el tiempo. El área bajo la curva (AUC) del nivel de glucosa en sangre total se obtuvo mediante el uso de GraphPad Prism 4.0. El efecto de la tolerancia a la glucosa se determinó con el área corregida bajo la curva (cAUC), en la que se excluyó el valor de base del área de glucosa bajo la curva.

5 10 2. Resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa

En la tabla 12, el «% de disminución de AUC» muestra la medida en la que disminuye el nivel de glucosa en sangre total mediante los compuestos de prueba administrados después de la administración oral de glucosa a un ratón normal. El valor superior del % de disminución de AUC significa el más excelente efecto de caída en el nivel de glucosa en sangre. Algunos de los compuestos de la presente descripción o invención muestran más del 30 % del efecto de caída excelente en el nivel de glucosa en sangre. Los compuestos 1199, 1205, 1207, 1208 y 1240 muestran el muy excelente efecto de caída en el nivel de glucosa en sangre con el 31, 37, 32, 38 y 35 % respectivamente.

15 Tabla 12. Resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa a 10 mg/kg de dosis

	% de disminución de área bajo la curva (AUC) a 10 mg/kg
MBX-2982	20~30 %
GSK-1292263	10~20 %
Compuesto 1199	31 %
Compuesto 1205	36,7 %
Compuesto 1207	41,9 %
Compuesto 1208	38 %
Compuesto 1240	35 %

20

Tabla 13. Resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa a 2,5 y 5 mg/kg de la dosis inferior

	% de disminución de área bajo la curva (AUC) a 2,5 mg/kg	% de disminución de área bajo la curva (AUC) a 5 mg/kg
MBX-2982	9,5 %	18,5 %
Compuesto 1207	31,3 %	45,1 %
Compuesto 1279	20,8 %	30,2 %
Compuesto 1291	15,7 %	38,0 %

25 3. Prueba de capacidad de secreción del péptido tipo glucagón-1 (GLP-1)

Antes de iniciar la prueba de capacidad de secreción de GLP-1, ratones macho C57/6J Jms de 6-7 semanas de edad fueron puestos en ayunas durante 16 horas. Los grupos experimentales de animales consistían en: un grupo de excipientes (100 % agua desionizada (DI)); y grupos de prueba a los que se les administró cada uno de los compuestos (10 mg/kg). Las muestras de sangre se tomaron de la vena orbital de los animales de prueba. El nivel de GLP-1 en el plasma se determinó mediante el uso de un kit ELISA de GLP-1 (Total GLP-1 ELISA, ALPCO). Sobre la base de 30 minutos antes de la administración de compuestos, se tomó cada una de las muestras a los 30, 60, 120 y 210 minutos después de la administración de los compuestos. A los 5 minutos antes de cada recolección de sangre, se administró una solución de glucosa al 30 % (3 g/kg/10 mL) por vía oral. De la sangre recolectada, solo se tomó el plasma usando una centrifugadora (12000 rpm, 15 minutos) y se lo almacenó a -80 °C antes del análisis. Se graficalizó el nivel de GLP-1 en el plasma contra el tiempo. El área bajo la curva (AUC) del nivel de GLP-1 en el plasma se obtuvo mediante el uso de GraphPad Prism 4.0. Todos los resultados se expresaron como promedio ± DE y cada uno de los grupos de muestra y el grupo de control se comparó mediante la prueba ANOVA de una vía (prueba de Dunnett, \*p <0. 05, \*\*p <0. 01, \*\*\*p <0,001) para determinar los efectos de cada uno de los grupos de prueba.

40 4. Resultado de la prueba de capacidad de secreción del péptido tipo glucagón-1 (GLP-1)

En la tabla 14, el cambio de nivel de GLP-1 en el plasma de ratones normales, administrada oralmente con cada compuesto de prueba, se mostró con el área bajo la curva (AUC). El valor superior de AUC significa la más excelente capacidad de secreción de GLP-1.

5 Tabla 14. Resultado de la prueba de capacidad de secreción de GLP-1 a 10 mg/kg de dosis

	(%) de secreción de GLP-1 a 10 mg/kg de dosis
Excipiente (agua)	100 %
MBX-2982	114 %
Compuesto 1207	223 %
Compuesto 1279	324 %
Compuesto 1291	347 %

**Ejemplo experimental 3. Prueba de solubilidad de compuestos agonistas del GPR 119**

10 1. Procedimiento de la prueba de solubilidad

Cada uno de los compuestos de la prueba se disolvió en una solución acuosa de dimetil sulfóxido (DMSO) al 5 % como un solvente en varias concentraciones. Al irradiar un láser a la solución, las partículas, que no se disuelven en el solvente, dispersan la luz. El nivel de luz dispersa depende del número de partículas, de modo que la solubilidad del compuesto de prueba en la solución puede determinarse usando la relación. Como equipo de prueba, se usó el Nephelostar.

15 2. Resultado de la prueba de solubilidad

20 En cada solución de varios pH, las solubilidades de los compuestos según la presente invención se compararon con aquella del MBX-2982. Como resultado, se confirmó que, en todos los pH de prueba, las solubilidades de los compuestos según la presente invención son excelentes.

Tabla 15.

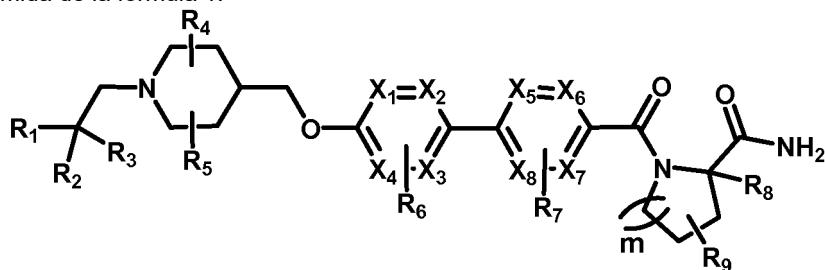
	Solubilidad (microgramo/mL)			
	pH 2	pH 4	pH 6	pH 8
MBX-2982	>208	133	61	39
Compuesto 1205	>271	>271	157	55
Compuesto 1207	>257	>257	>257	>257
Compuesto 1268	>283	>283	>283	54
Compuesto 1279	>272	>272	>272	133
Compuesto 1286	>289	>289	>289	108
Compuesto 1290	>296	>296	>296	102
Compuesto 1291	>279	>279	>279	166
Compuesto 1292	>279	>279	>279	>279
Compuesto 1294	>290	>290	203	52
Compuesto 1322	>274	>274	>274	89
Compuesto 1323	>283	>283	355	88
Compuesto 1325	>296	>296	>296	114
Compuesto 1329	>296	>296	>296	112

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de amida, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el derivado de amida es:

5

- a) un derivado de amida de la fórmula 1:



[Fórmula 1]

10

en el que:

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> y X<sub>8</sub> son cada uno independientemente C o N;

15

R<sub>1</sub> es -F o -C<sub>1-3</sub>alquilo perfluorinado;

20

tanto R<sub>2</sub> como R<sub>3</sub> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en un halógeno, -C<sub>1-5</sub>alquilo y C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, en el que el -C<sub>1-5</sub>alquilo y el C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, cada uno independientemente, pueden no ser sustituidos o sustituidos con un halógeno, -CN, -OC<sub>1-5</sub>alquilo o -C<sub>1-5</sub>alquilo;

25

o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, en conjunto con el átomo de carbono al que se acoplan, pueden formar un C<sub>3-6</sub>cicloalquilo (en el que el C<sub>3-6</sub>cicloalquilo puede no ser sustituido o sustituido con un halógeno, -OC<sub>1-5</sub>alquilo o -C<sub>1-5</sub>alquilo);

30

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente H, halógeno o -C<sub>1-5</sub>alquilo;

35

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente H, halógeno, -C<sub>1-5</sub>alquilo o -CN;

40

R<sub>8</sub> es metil;

45

R<sub>9</sub> es H, halógeno u OH; y

m es 1 o 2; o

- b) seleccionado de entre el grupo que consiste en:

50

(2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

55

(2S,4S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4S)-4-fluoro-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarboxilatenil)pirrolidina-2-carboxamida;

60

(2S,4R)-4-hidroxi-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

65

(2S,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

70

(2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoyl)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4S) -4-fluoro-1-(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

5 (2S,4S) -1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;

10 (2S,4S) -1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;

15 (2S,3S) -1-(2-fluoro-4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida; 3-

20 (2S,3S) -1-(2'-ciano-4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

25 (S)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-fluoro-4'-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;

30 (2S,4R)-1-(2',3-difluoro-4'-(1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

35 (2S,3S) -1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3,3'-difluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,3S) -1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2'-fluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

40 (2S,3S) -1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(2-fluoro-4'-(1-((1-trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

45 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

50 (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

55 1- (2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipiperidina-2-carboxamida;

(S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

60 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

5 (2S,4R)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

10 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

15 (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

20 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

25 (2S,4R)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

30 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

35 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

40 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

45 (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

50 (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

55 (2R,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

60 (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida; y

(2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida.

2. El derivado de amida, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación  
65 1, en la

R<sub>1</sub> es -F o -C<sub>1-3</sub>alquilo perfluorinado;

$R_2$  y  $R_3$ , cada uno independientemente, son seleccionados del grupo que consiste en un halógeno y -C<sub>1-5</sub>alquilo,

5 o  $R_2$  y  $R_3$ , en conjunto con el átomo de carbono al que se acoplan, pueden formar un C<sub>3-6</sub>cicloalquilo (en el que el C<sub>3-6</sub>cicloalquilo puede no ser sustituido o sustituido con un halógeno, -OC<sub>1-5</sub>alquilo o -C<sub>1-5</sub>alquilo);

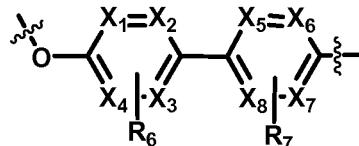
$R_4$  y  $R_5$  son cada uno independientemente  $H$ ;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente H, halógeno o -CN;

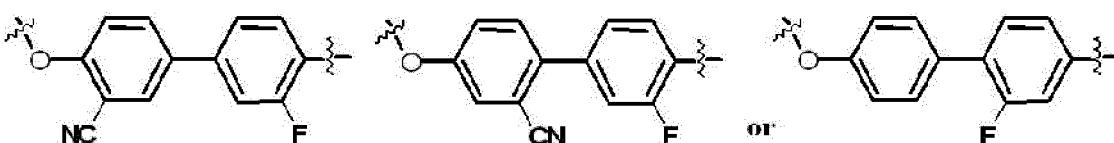
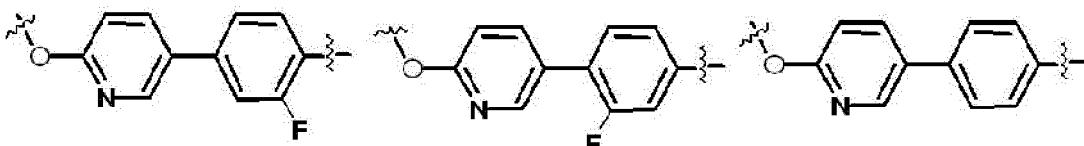
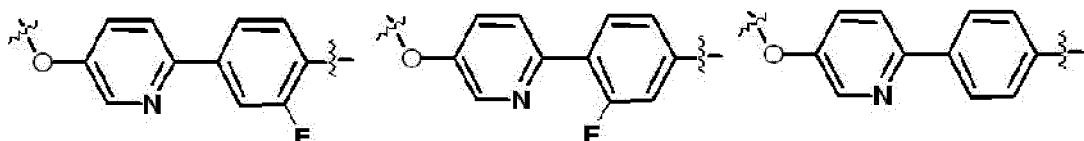
$R_9$  es H o OH; y

15 mes 1.

3. El derivado de amida, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en la



que



R<sub>1</sub> es -F o -C<sub>1-3</sub>alquilo perfluorinado;

$R_2$  y  $R_3$ , cada uno independientemente, son seleccionados del grupo que consiste en un halógeno y - C<sub>1-5</sub>alquilo,

30 o  $R_2$  y  $R_3$ , en conjunto con el átomo de carbono al que se acoplan, pueden formar un  $C_3$ -6cicloalquilo (en el que el  $C_3$ -6cicloalquilo puede no ser sustituido o sustituido con un halógeno, -OC<sub>1</sub>-salquilo o -C<sub>1</sub>-salquilo);

$R_4$  y  $R_5$  son cada uno independientemente  $H$ ;

35 R<sub>9</sub> es H o OH; y

m es 1.

40 4. El derivado de amida, sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en la que el derivado de amida se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- (S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 5 (2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4S) -1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 10 (2S,4S) -4-fluoro-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 15 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 20 (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 25 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 30 (2S,4S) -4-fluoro-1-(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4S) -1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 35 (2S,4S) -1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4S) -1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 40 (2S,3S) -1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,3S) -1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 45 (2S,3S) -1-(2'-ciano-4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,3S) -1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 50 (S)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 55 (2S,4R)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2,2-difluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 60 (2S,3S) -1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3,3'-difluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,3S) -1-(4'-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2S-fluorobifenilcarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

- (2S,3S) -1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 5 (2S,3S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 10 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)pirimidina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 15 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4'-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 20 (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 25 1- (2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-4-hidroxipiperidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 30 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 35 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 40 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 45 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 50 (2S,4R)-1-(3'-ciano-4-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 55 (2R,4R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 60 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 65 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-etyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 5 (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 10 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 15 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 20 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 25 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 30 (S)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 35 (S)-2-metil-1-(4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)pirazina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 40 (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 45 (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-3-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 50 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 55 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;
- 60 (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 65 (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

5 (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

10 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

15 (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

20 (S)-2-metil-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2R,4R)-1-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

25 (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

30 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

35 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida;

40 (2S,4R)-1-(4-(6-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-3-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida; y

(2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((!-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida.

45 5. El derivado de amida, sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 5, en la que el derivado de amida se selecciona de entre el grupo que consiste en:

50 (2S,4R)-1-(4'-(4'-(1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

55 (2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida;

60 (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(4-(5-((1-(2-ethyl-2-fluorobutil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)-2-fluorobenzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida; y

5 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina-4-il)metoxi)piridina-2-il)benzoil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidina-2-carboxamida.

10 6. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amida, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y sus portadores farmacéuticamente aceptables.

15 7. Una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada al agonista del GPR119, en la que la enfermedad es un trastorno metabólico.

8. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el trastorno metabólico es la diabetes mellitus.